

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 12 月 5 日 (05.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/097093 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C12N 15/11, C12Q 1/68, G01N 33/53, 33/566
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/05294
- (22) 国際出願日: 2002 年 5 月 30 日 (30.05.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-162775 2001 年 5 月 30 日 (30.05.2001) JP  
特願2001-255226 2001 年 8 月 24 日 (24.08.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千葉県 (CHIBA-PREFECTURE) [JP/JP]; 〒260-8667 千葉県千葉市中央区市場町1番1号 Chiba (JP). 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408 Saga (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中川原 章 (NAK-AGAWARA, Akira) [JP/JP]; 〒260-0801 千葉県千葉市中央区仁戸名町666-2 千葉県がんセンター内 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒104-0061 東京都中央区銀座二丁目6番12号 大倉本館 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特

[続葉有]

(54) Title: NUCLEIC ACIDS ISOLATED IN NEUROBLASTOMA

(54) 発明の名称: 神経芽細胞腫において単離された核酸

(57) Abstract: Nucleic acids each comprising a base sequences represented by one of the base sequences SEQ ID NOS:1 to 69 in Sequence Listing, characterized by showing enhanced expression in a human neuroblastoma with the poor prognosis, in comparison between human neuroblastomas with the good and poor prognosis; nucleic acids characterized by comprising a base sequence which is a part of the above base sequences; and nucleic acids characterized by being hybridizable with a base sequence complementary thereto under stringent conditions are isolated. Thus, gene sequences relating to the good/poor prognosis of neuroblastoma are clarified, which enables the provision of genetic data and diagnosis of the prognosis.

(57) 要約:

予後良好および不良なヒト神経芽細胞腫との比較において、予後不良なヒト神経芽細胞腫で発現が増強していることを特徴とする配列表の配列番号 1 から 69 のうちのいずれか一つに記載の塩基配列からなる核酸、それらのいずれかの塩基配列の一部からなることを特徴とする核酸、またはそれらの相補的な塩基配列とストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることを特徴とする単離された核酸が開示された。それにより神経芽細胞腫の予後良不良に関係する遺伝子配列が明らかとなり、その遺伝子情報の提供および予後良不良に関する診断が可能となった。



許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

## 明細書

### 神経芽細胞腫において単離された核酸

#### 技術分野

本発明は、予後良好な、および不良なヒト神経芽細胞腫との比較において、予後不良なヒト神経芽細胞腫で発現が増強していることを特徴とする核酸に関する。

#### 背景技術

##### (腫瘍形成と遺伝子)

個々の腫瘍にはそれぞれの個性があり、発がんの基本的な原理は同じであっても、その生物学的特性は必ずしも同じではない。近年、がんの分子生物学や分子遺伝学が急速に進歩し、発がんやいわゆる腫瘍細胞のバイオロジーが遺伝子レベルで説明できるようになってきた。

##### (神経芽細胞腫)

神経芽細胞腫は末梢交感神経系細胞に由来する交感神経節細胞と副腎髄質細胞から発生する小児癌である。この交感神経系細胞は発生初期の神経堤細胞が腹側へ遊走し、いわゆる交感神経節が形成される場所で分化成熟したものである。その一部の細胞はさらに副腎部へ遊走し、先に形成されつつある副腎皮質を貫通して髄質部に達し、そこで髄質を形成する。神経堤細胞はほかの末梢神経細胞の起源ともなっており、後根神経節（知覚神経）、皮膚の色素細胞、甲状腺C細胞、肺細胞の一部、腸管神経節細胞などへ分化する。

##### (神経芽細胞腫の予後)

神経芽細胞腫は多彩な臨床像を示すことが特徴である（中川原：神経芽腫の発生とその分子機構 小児内科 30, 143 1998）。例えば、1歳未満で発症する神経芽細胞腫は非常に予後が良く、大部分が分化や細胞死を起こして自然退縮する。現在、広く実施されている生後6か月

時の尿のマススクリーニングで陽性となる神経芽細胞腫の多くは、この自然退縮を起こしやすいものに属する。一方、1歳以上で発症する神経芽細胞腫は悪性度が高く、多くの場合、治療に抵抗して患児を死に至らしめる。1歳以上の悪性度の高い神経芽細胞腫は体細胞突然変異 (Somatic mutation) が起こり、モノクローナルであるのに対し、自然退縮する神経芽細胞腫では生殖細胞突然変異 (germline mutation) のみの遺伝子変異でとどまっているとの仮説もある (Knudson AG等: Regression of neuroblastoma IV-S: A genetic hypothesis. N Engl J Med 302, 1254 (1980))。

(神経芽細胞腫の予後を推定する遺伝子)

最近の分子生物学的研究の進展により、神経成長因子 (nerve growth factor: NGF) の高親和性レセプターである Trk Aの発現が分化と細胞死の制御に深くかかわっていることが明らかになってきた (Nakagawara A. The NGF story and neuroblastoma. Med Pediatr Oncol 31, 113 (1998))。Trkは神経栄養因子の高親和性受容体で、膜貫通型受容体であり、Trk-A、B、Cの3つが主なものである。

Trkファミリー受容体は、中枢神経および末梢神経系において、特異的な神経細胞の分化と生存維持に重要な役割を果たしている (中川原等: 神経芽細胞腫におけるニューロトロフィン受容体の発現と予後 小児外科 29: 425-432, 1997)。腫瘍細胞の生存や分化は Trk チロシンキナーゼや Ret チロシンキナーゼからのシグナルで制御されている。なかでも、Trk A受容体の役割は最も重要で、予後良好



な神経芽細胞腫ではT r k Aの発現が著しく高く、これからのシグナルが腫瘍細胞の生存・分化、または細胞死（アポトーシス）を強く制御している。一方、予後不良神経芽細胞腫では、T r k Aの発現が著しく抑えられており、これに代わってT r k BあるいはR e tからのシグナルが生存の促進という形で腫瘍の進展を助長している。

また、神経の癌遺伝子であるN-m y cの増幅が神経芽細胞腫の予後に関連していることが明らかになってきた（中川原：脳・神経腫瘍の多段階発癌 M o l e c u l a r M e d i c i n e 3 6 4, 3 6 6 (1999)）。この遺伝子は神経芽細胞腫で初めてクローニングされたが、正常細胞や予後良好な神経芽細胞腫では通常1倍体当たり1つしか存在しないのに対し、予後不良の神経芽細胞腫においては数十倍に増幅されるのが見つかった。

しかしながら、現在までに神経芽細胞腫に発現されている癌遺伝子はN-m y c以外に知られておらず、その予後の良不良に関する遺伝子情報に関してもN-m y cとT r k A以外についてはほとんど知られていなかった。

#### 発明の開示

本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、神経芽細胞腫の予後良不良に関係する遺伝子配列を明らかにし、その遺伝子情報の提供および予後良不良に関する診断を可能とすることを目的とする。

本発明者らは鋭意研究した結果、ヒト神経芽細胞腫の予後を検定し、予後良好および予後不良の臨床組織の各々からc D N Aライブラリーを作製することに成功した。この2種類のc D N Aライブラリーから各々約2400クローンをクローニングし、神経芽細胞腫の予後の良悪によって分類した。

さらに本発明者は、分類された遺伝子のうち、いくつかで神経芽細胞腫の予後不良な臨床組織でのみ発現が増強している遺伝子を見いだした。

かかる知見に基づき、本発明者は少なくとも予後不良な臨床組織でのみ発現が増強している遺伝子を検出およびクローニングするための塩基配列情報を提供することを可能とした。

さらに、当該領域の塩基配列情報に基づき、予後同定の方法およびそのために使用可能な腫瘍マーカーを設計することを可能とする塩基配列情報を提供することを可能とし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、予後良好な、および不良なヒト神経芽細胞腫との比較において、予後不良なヒト神経芽細胞腫で発現が増強していることを特徴とする配列表の配列番号 1 から 69 のうちのいずれか一つに記載の塩基配列からなる核酸を提供することを目的とし、さらに、配列表の配列番号 1 から 69 に記載の塩基配列のうち、いずれかの塩基配列の一部からなる核酸を提供することを目的とする。また、上記核酸と、もしくはその相補的な核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることを特徴とする単離された核酸を提供する。

本発明の核酸は、予後良好な、および不良な神経芽細胞腫の比較により、予後不良な神経芽細胞腫においてのみ発現の増強が認められたものであり、これらの核酸はヒト神経芽細胞腫の予後の診断に用いることができることを特徴とする。その目的で特に好適な核酸は、配列表の配列番号 21 または配列番号 64 に記載の塩基配列からなる核酸、或いはその関連の核酸（塩基配列の一部からなる等）である。

また、本発明は、配列表の配列番号 1 から 69 に記載の塩基配列の一部または全部からなる核酸のうち少なくとも一つの核酸を含有すること  
を特徴とする神経疾患検出用診断薬を提供する。このような腫瘍検出用診断薬としては、具体的には、例えば、前記核酸を用いて製造した DN

Aチップやマイクロアレイが挙げられる。そこで、本発明は、配列表の配列番号1から69に記載の塩基配列の一部または全部からなる核酸を複数個含むことを特徴とするマイクロアレイ用組成物をも提供する。このような組成物は、好ましくは全ての核酸（すなわち、各々が配列表の配列番号1から69に記載の塩基配列の一部または全部からなる計69個の核酸）を含む。

さらに、本発明に従えば、上記核酸と、もしくはその相補的な核酸とストリンジントな条件下でハイブリダイズすることを特徴とする単離された核酸であって、DNAであるものも提供される。このような核酸（DNA）の一对からなるプライマーセットを有効成分とするヒト神経芽細胞腫の予後の診断キットもさらに提供される。

加えて、本発明は、神経芽細胞腫の臨床組織サンプルから配列表の配列番号1から69のうちいずれか一つに記載の塩基配列からなる核酸の有無を検出することを特徴とする、ヒト神経芽細胞腫の予後の診断方法を提供する。

#### 図面の簡単な説明

図1は、半定量的PCRによる予後良好・不良ヒト神経芽細胞腫における遺伝子発現量の測定結果の一例を示す電気泳動写真に対応する図である。

図2は、新生マウスSCGニューロン含む一次培養物の電子顕微鏡写真に対応する図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明における「核酸」という用語は、例えばDNA、RNA、または誘導された活性なDNAもしくはRNAでありうるポリヌクレオチドを指し、好ましくは、DNAおよび／またはRNAをいう。

「ストリンジントな条件下でハイブリダイズする」という用語は、

2つの核酸断片が、サムブルックら (Sambrook, J.) の「大腸菌におけるクローン遺伝子の発現 (Expression of cloned genes in E. coli)」(Molecular Cloning: A laboratory manual (1989)) Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, USA, 9. 47-9. 62および11. 45-11. 61に記載されたハイブリダイゼーション条件下で、相互にハイブリダイズすることを意味する。

より具体的には、「ストリンジェントな条件」とは約45℃にて6.0×SSCでハイブリダイゼーションを行った後に、50℃にて2.0×SSCで洗浄することを指す。ストリンジェンシーの選択のため、洗浄工程における塩濃度を、例えば低ストリンジェンシーとしての約2.0×SSC、50℃から、高ストリンジェンシーとしての約0.2×SSC、50℃まで選択することができる。さらに、洗浄工程の温度を低ストリンジェンシー条件の室温、約22℃から、高ストリンジェンシー条件の約65℃まで増大させることができる。

本明細書でいう「単離された」とは、組換えDNA技術により作成された場合は細胞物質、培養培地を実質的に含有せず、化学合成された場合には前駆体化学物質またはその他の化学物質を実質的に含まない、核酸またはポリペプチドを指す。また、本発明の核酸は、「単離された」と特記されていない場合でも、単離された核酸を指すものとする。

本明細書でいう「予後良好」とは、ヒト神経芽細胞腫のうち、腫瘍が限局して存在するか、または退縮や良性の交感神経節細胞腫になった状態を指し、N-mycその他腫瘍マーカーから判断して、悪性度が低いと判断される。本発明の好適な実施の形態では、病期1または2、発症年齢が1歳未満、手術後5年以上再発なく生存し、臨床組織中にN-m

y c の増幅が認められないものを予後良好としたが、このような特定の例には限定されない。また、本明細書で使用する「予後不良」とは、ヒト神経芽細胞腫のうち、腫瘍の進行が認められる状態を指し、N-myc その他腫瘍マーカーから判断して、悪性度が高いと判断されるものである。本発明の好適な実施の形態では、病期 4、発症年齢が 1 歳以上、手術後 3 年以内に死亡、臨床組織中に N-myc の増幅が認められたものを予後不良としたが、このような特定の例には限定されない。

本発明の核酸は、ヒト神経芽細胞腫の臨床組織より見出されたものであり、かかる核酸は以下のような特徴を有する。

神経芽細胞腫はヒトでは 2 種類しか知られていない神経細胞そのものの腫瘍の 1 つであり、そこで発現している遺伝子を解析することは、神経細胞のバイオロジーを理解する上で非常に大きな知見をもたらすものと考えられる。すなわち、脳や末梢神経から、部位特異的な均質な組織を得ることは極めて困難で、事実上不可能である。それに反し、神経芽細胞腫は末梢交感神経細胞に由来するほぼ均一な神経細胞集団（腫瘍化してはいるが）から成り、均質に発現している神経関連遺伝子が得られる可能性が高く、また神経芽細胞腫は癌であるため、神経発生 of 未熟な段階で発現している重要な遺伝子が多いことが特徴として挙げられる。

さらに、神経芽細胞腫は、予後のよいものと予後の不良なものとの臨床的、生物学的にはっきり分けられる。予後良好な神経芽細胞腫である癌細胞は増殖速度が極めて遅く、ある時点から自然退縮を始めることが特徴である。これまでの知見から、この自然退縮は、神経細胞の分化およびアポトーシス（神経細胞死）が起こっており、正常神経細胞の成熟段階で起こる分化とプログラム細胞死と非常によく似た現象が起こっているものであることが分かってきた。したがって、この腫瘍に発現している遺伝子を解析することは、神経の分化やアポトーシスに関連した重

要な情報を入手できる可能性が極めて高い。

さらに、予後不良な神経芽細胞腫は明らかに悪性増殖を続ける癌細胞からなる腫瘍である。したがって、神経細胞の増殖に関連した重要な遺伝子や、未分化な神経細胞で発現している遺伝子が多数存在する可能性が高い。つまり、予後良好な神経芽細胞腫で発現している遺伝子のプロファイルとは全く異なる遺伝子情報を入手する可能性が極めて高い。

一般的に神経細胞は、他の臓器由来の細胞と比較して、発現している遺伝子の種類が多いと言われている。神経芽細胞腫の細胞株（セルライン）は、予後不良の臨床組織由来であり、腫瘍化に伴い遺伝子発現のプロファイルが正常神経細胞と大きく変化しているものと考えられる。

また、神経芽細胞腫は小児由来の腫瘍であることも一つの特徴であり、後天的な因子の影響が非常に少ない可能性が高く、癌発生のメカニズムの解析とともに発生学的な情報を入手できる可能性が高いことが予想される。また、さらに驚くべきことに本発明に係る遺伝子または遺伝子断片の中に、ある特定の細胞周期にのみ発現を増強する遺伝子が含まれており、このことから癌発生のメカニズムの解析および発生、分化に関する非常に有用な情報を入手できる可能性が高いことが予想される。

上記特徴を有し、上記情報を入手できる核酸は、ヒト神経芽細胞腫の臨床組織より得られ、配列表の配列番号1から69の塩基配列、またはその塩基配列の一部の塩基配列を有する。

さらに、ヒト神経芽細胞腫の予後良好なものと不良なものの臨床組織における遺伝子発現量を比較した結果、配列番号1から69の塩基配列を有する核酸の全てにおいて非常に顕著な差が認められた。すなわち、これらの核酸は予後不良なヒト神経芽細胞腫で発現が増強されていた。従って、配列番号1から69の塩基配列は、上記の有用な遺伝子情報以外に、それらの塩基配列を有するDNAおよび／またはRNAを検出す

ることによって神経芽細胞腫の良不良を診断する腫瘍マーカーの情報としても利用可能である。

すなわち、本発明は、ヒト神経芽細胞腫およびそれに関連する様々な予後診断を以下の手段により実施可能とする。

5           (1) ハイブリダイゼーションに用いるプローブ

本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸（以下、本発明の核酸ともいう）をハイブリダイゼーションのプローブとして使用することによって少なくともヒト神経芽細胞腫において発現している遺伝子を検出することが可能である。また、本発明の核酸をハイブリダイゼーションのプローブとして使用し様々な腫瘍、正常組織における遺伝子発現を調べることで、遺伝子発現の分布を同定することも可能である。

本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸をハイブリダイゼーションのプローブとして使用する場合、ハイブリダイゼーション法自身については特に限定されない。好適な方法としては、例えばノザンハイブリダイゼーション、サザンハイブリダイゼーション、コロニーハイブリダイゼーション、ドットハイブリダイゼーション、Fluorescence in situ hybridization (FISH)、in situ hybridization (ISH)、DNAチップ法、マイクロアレイ法、などが挙げられる。

前記ハイブリダイゼーションの1つの応用例として、本発明の核酸をノザンハイブリダイゼーションのプローブとして用い、検定したサンプル中においてmRNAの長さを測定することや、遺伝子発現を定量的に検出することが可能である。

25           また、本発明の核酸をサザンハイブリダイゼーションのプローブとして用いる場合は、検定したサンプルのゲノムDNA中の、当該塩基配列

の有無を検出することが可能である。

また、本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸をFluorescence in situ hybridization (FISH) のプローブとして用いることで、遺伝子の染色体上の位置を同定することも可能である。

また、本発明の核酸をin situ hybridization (ISH) のプローブとして用いることでその遺伝子の発現の組織分布を同定することも可能である。

本発明の核酸をハイブリダイゼーション用プローブとして使用する場合は、少なくとも40個の核酸残基の長さが必要であり、本発明に係る遺伝子配列のうち、40個以上の連続した残基を有する核酸が好ましく用いられる。さらに好ましくは、60個以上の核酸残基をもつものが用いられる。

当業者には、核酸プローブ技法は周知であり、個々の長さの本発明に係るプローブと目的とするポリヌクレオチドとの適当なハイブリダイズ条件は容易に決定される。種々の長さを含むプローブに対し至適であるハイブリダイズ条件を得るためのこのような操作は当業者では周知であり、例えばサンプルックら、「分子クローニング：実験手法 (Molecular Cloning: A Laboratory Manual)、第2版、コールドスプリングハーバー (1989)」が参照される。

好ましくは、本発明のプローブは、容易に検出されるように標識される。検出可能な標識は、目視によって、または機器を用いるかのいずれかによって検出され得るいかなる種類、部分であってもよい。通常使用される検出可能な標識は、例えば、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{35}\text{S}$ 等の放射性標識である。ビオチン標識ヌクレオチドは、ニックトランスレーション、化学的および酵素的手段等によって、DNAまたはRNAに組み込



むことができる。ビオチン標識されたプローブは、アビジン／ストレプトアビジン、蛍光標識剤、酵素、金コロイド複合体等などの標識手段を使用したハイブリダイゼーションの後検出される。核酸はタンパク質と結合させることによって標識されてもよい。また、放射性または蛍光ヒストン一本鎖結合タンパク質に架橋された核酸を使用してもよい。

## (2) PCR法に用いるプライマー

遺伝子を検出する方法には他にも、本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸であるDNAをプライマーとしてPolymerase Chain Reaction (PCR) 法を用いることにより可能である。例えば、検定したいサンプルからRNAを抽出しRT-PCR法により遺伝子発現を半定量的に測定することが可能である。このような方法は当事者にとって周知の方法によって行われるが、例えばMolecular Cloning A LABORATORY MANUAL (T. Maniatis 著: Cold Spring Harbor Laboratory Press 社)、遺伝子病入門 (高久史麿 著: 南江堂) を参照して行うことができる。

本発明の核酸であるDNAをPCR用プライマーとして使用する場合は、10個から60個の塩基の長さが必要であり、本発明に係る遺伝子配列のうち、10個から60個の連続した塩基を有する核酸が好ましく用いられる。さらに好ましくは、15個から30個の塩基をもつものが用いられる。また一般的には、プライマー配列中のGC含量が40%から60%が好ましい。さらに、増幅に用いる2つのプライマー間のT<sub>m</sub>値に差がないことが望まれる。またプライマーの3'末端でアニールせず、プライマー内で2次構造をとらないことが望ましい。

## (3) 核酸のスクリーニング

本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸

を使用することによって様々な組織や細胞で発現している遺伝子発現の分布を検出することが可能である。例えば、本発明の核酸をハイブリダイゼーションのプロブ、またはPCRのプライマーとして使用することによって、遺伝子発現の分布を検出することが可能である。

5       またDNAチップ、マイクロアレイ等を用いても遺伝子発現の分布を検出することが可能である。すなわち本発明の核酸を直接チップ、アレイ上に張り付けることが出来る。そこに細胞から抽出したRNAを蛍光物質などでラベルし、ハイブリダイズさせ、その遺伝子がどの様な細胞で高発現しているかを解析することが可能である。またチップ、アレイ  
10       上に張り付けるDNAは本発明の核酸を用いたPCRの反応産物であっても良い。チップ、アレイ上に核酸を張り付ける方法の一例は、例えば、Heilerら米国特許第5605662号に記載されている。

      上記技術を用い、本発明において開示された塩基配列の一部または全部からなる核酸のうち少なくとも一つを用いて診断薬として使用することが可能である。近年、ある疾患に罹患しやすいまたはしにくい、特定の薬剤が効くまたは効かないということが、個々人が持つ遺伝子情報によって支配されているということが明らかになりつつあるが、前記核酸を用いて製造したDNAチップやマイクロアレイ等を使用することにより、被験者における疾患と前記核酸との因果関係が明らかとなり、当該  
15       疾患の診断が可能となるばかりか、投与すべき薬剤の選択が可能となる。特に、DNAチップやマイクロアレイによる検出結果を投与すべき薬剤の選択の指標とするには、本発明の核酸のうち一つの核酸の発現量を検討するばかりでなく、二個以上の核酸の発現量を相対的に比較・検討し投与すべき薬剤の選択を行うことができ、より正確な判断が可能となる。  
20       ここで、前記疾患としては本発明にかかる核酸で診断可能な疾患であれば特に制限はないが、神経疾患であることが好ましく、神経芽細胞腫で  
25

あることがより好ましい。

#### (4) DNAのクローニング

本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸を使用することによって少なくともヒト神経芽細胞腫において発現している遺伝子をクローニングすることが可能である。例えば、本発明の核酸をノザンハイブリダイゼーションのプローブ、コロニーハイブリダイゼーションのプローブまたはPCRのプライマーとして使用し、本発明において開示された塩基配列の一部、または全部を含む遺伝子をクローニングすることが可能である。クローニング可能な遺伝子としては特に、

予後不良な神経芽細胞腫と予後不良な神経芽細胞腫で発現量に差がある遺伝子、他の組織や癌細胞での発現様式とは異なって発現している遺伝子、細胞周期依存的に発現している遺伝子、神経分化に伴って誘導される遺伝子、癌遺伝子または癌抑制遺伝子によって発現が制御される遺伝子等が挙げられる。

#### (5) 腫瘍の予後同定の方法およびそのために使用可能な腫瘍マーカー

本発明において開示された塩基配列の一部、または全部からなる核酸をハイブリダイゼーションのプローブ、またはPCRのプライマーとして使用し、試料細胞中の遺伝子発現の増強の有無を調べることにより、予後同定が可能である。遺伝子発現の増強の有無を調べるには、例えば本発明により開示された塩基配列の任意の配列からなる核酸とハイブリダイズし得る核酸（プローブ）を使用する全ての方法が提供される。すなわち試料細胞中にプローブとハイブリダイズする核酸の量が増強する場合、予後が不良であると診断することが可能である。またPCRのプライマーとして使用する場合は、例えば、検定したいサンプルからRNAを抽出しRT-PCR法により遺伝子発現を半定量的に測定すること

が可能である。

#### (6) アンチセンスオリゴヌクレオチド

本発明の別の実施態様では、本発明に係る塩基配列を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびアンチセンスオリゴヌクレオチドが提供  
5 される。本発明を実施する際に考慮されるように、本発明に係る塩基配列に対応するRNAに結合して、それによりRNAの合成を阻止することができるそのようなアンチセンスオリゴヌクレオチド、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドは容易に調製できる。

#### (7) 遺伝子治療

10 本発明の別の態様では、遺伝子治療に用いられる治療用遺伝子が提供される。本発明を実施する際に考慮されるように、本発明に係る遺伝子を遺伝子運搬に使用されるベクターに導入して、任意の発現プロモーターにより導入遺伝子を発現させ、例えば癌の遺伝子治療に用いることができる。

##### 1. ベクター

15 導入されうるウイルスベクターは、DNAまたはRNAウイルスをもとに作製できる。M o M L Vベクター、ヘルペスウイルスベクター、アデノウイルスベクター、A A Vベクター、H I Vベクター、S I Vベクター、センダイウイルスベクター等のいかなるウイルスベクターであっても良い。また、ウイルスベクターの構成タンパク質群のうち1つ以上を、異種ウイルスの構成タンパク質に置換する、もしくは、遺伝子情報を構成する塩基配列のうち一部を異種ウイルスの塩基配列に置換する、  
20 シュードタイプ型のウイルスベクターも本発明に使用できる。例えば、H I Vの外皮タンパク質であるE n vタンパク質を、小水痘性口内炎ウイルス (V e s i c u l a r s t o m a t i t i s V i r u s : V S V) の外皮タンパク質であるV S V - Gタンパク質に置換したシュー  
25

ドタイプウイルスベクターが挙げられる (Naldini L等: Science 272 263- (1996))。さらに、治療効果を持つウイルスであれば、ヒト以外の宿主域を持つウイルスもウイルスベクターとして使用可能である。ウイルス以外のベクターとしてはリン酸カルシウムと核酸の複合体、リポソーム、カチオン脂質複合体、センダイウイルスリポソーム、ポリカチオンを主鎖とする高分子キャリアー等が使用可能である。さらに遺伝子導入系としてはエレクトロポレーション、遺伝子銃等も使用可能である。

## 2. 発現プロモーター

さらに、薬物遺伝子に用いられる発現カセットは、標的細胞内で遺伝子を発現させることができるものであれば、特に制限されることなく何でも用いることができる。当業者はそのような発現カセットを容易に選択することができる。好ましくは、動物由来の細胞内で遺伝子発現が可能な発現カセットであり、より好ましくは、哺乳類由来の細胞内で遺伝子発現が可能な発現カセットであり、特に好ましくは、ヒト由来の細胞内で遺伝子発現が可能な発現カセットである。発現カセットに用いられる遺伝子プロモーターは、例えばアデノウイルス、サイトメガロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、シミアンウイルス40、ラウス肉腫ウイルス、単純ヘルペスウイルス、マウス白血病ウイルス、シンビスウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、パピローマウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、インフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルス、JCウイルス、パルボウイルスB19、ポリオウイルス等のウイルス由来のプロモーター、アルブミン、SR $\alpha$ 、熱ショック蛋白、エロンゲーション因子等の哺乳類由来のプロモーター、CAGプロモーター等のキメラ型プロモーター、テトラサイクリン、ステロイド等によって発現が誘導されるプロモーターを含む。

## (実施例)

以下、実施例および製造例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

(製造例 1) ヒト神経芽細胞腫からの cDNA の構築5 1. サンプル入手

ヒト神経芽細胞腫のサンプルを手術摘出直後に準無菌的に凍結し、その後  $-80^{\circ}\text{C}$  に保存した。

2. 予後不良サンプルの選別

上記 1 で得られたサンプルについて予後の検定を以下の指標をもとに行った。

予後良好：

- ・ 病期 1 または 2
- ・ 発症年齢が 1 歳未満
- ・ 手術後 5 年以上再発なく生存
- 15 ・ N-myc の増幅なし

予後不良：

- ・ 病期 4
- ・ 発症年齢が 1 歳以上
- ・ 手術後 3 年以内に死亡
- 20 ・ N-myc 増幅あり

このうち N-myc 増幅は以下のように確かめた。すなわち、実施例 1 にて得られた臨床組織を剃刀で細かく切断し、5 ml の TEN バッファ－ (50 mM Tris-HCl (pH=8.0) / 1 mM EDTA / 100 mM NaCl) を加え良くホモジナイズした。この混合液に  
25 750  $\mu$ l の SDS (10%)、125  $\mu$ l の proteinase K (20 mg/ml) を加え、軽く混和し  $50^{\circ}\text{C}$  で 8 時間放置した。その

後、フェノール・クロロホルム処理を行い、最後にエタノール沈殿により、ゲノムDNAを精製した。5  $\mu$ gの得られたゲノムDNAを制限酵素EcoRI (NEB社製)で完全に消化し、N-mycのプロブを用いてサザンハイブリダイゼーションによりN-myc増幅を調べた。

5      3. 予後不良なヒト神経芽細胞腫の臨床組織からmRNAの調製

上記2において予後不良であると判断されたヒト神経芽細胞腫の臨床組織2-3gをTotal RNA Extraction Kit (QIAGEN社製)を用いてトータルRNAを抽出した。抽出したトータルRNAをオリゴdTセルロースカラム (Collaborative社製)を用いてpoly A構造を有するmRNAのプールを精製した。

10      4. mRNAの脱リン酸化

上記3において調製した100-200  $\mu$ gのmRNAのプールを67.3  $\mu$ lの0.1%ジエチルピロカーボネート (DEPC)を含む蒸留滅菌水に溶解させ、20  $\mu$ lの5 $\times$ BAPバッファー (Tris-HCl (500 mM、pH=7.0) /メルカプトエタノール (50 mM))、2.7  $\mu$ lのRNasin (40 unit /  $\mu$ l: Promega社製)、10  $\mu$ lのBAP (0.25 unit /  $\mu$ l、バクテリア由来アルカリフォスファターゼ: 宝酒造社製)を加えた。この混合液を37 $^{\circ}$ Cで1時間反応させ、mRNAの5'末端の脱リン酸化処理を行った。その後、フェノール・クロロホルム処理を2回行い、最後にエタノール沈殿により、脱リン酸化mRNAのプールを精製した。

20      5. 脱リン酸化mRNAの脱キャップ処理

上記4において調製した脱リン酸化mRNAのプールの全量を75.3  $\mu$ lの0.1%DEPCを含む蒸留滅菌水に溶解させ20  $\mu$ lの5 $\times$ TAPバッファー (酢酸ナトリウム (250 mM、pH=5.5) /メルカプトエタノール (50 mM)、EDTA (5 mM、pH=8.0)、

2.7  $\mu$ l の RNasin (40 units/ $\mu$ l)、2  $\mu$ l の TAP (Tobacco acid pyrophosphatase: 20 units/ $\mu$ l)) を加えた。この混合液を 37°C で 1 時間反応させ、脱リン酸化 mRNA の 5' 末端の脱キャップ処理を行った。この際キャップ構造を持たない不完全長の脱リン酸化 mRNA は脱キャップ処理されず  
5 5' 末端は脱リン酸化された状態に留まる。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿により、脱キャップ mRNA のプールを精製した。

#### 6. オリゴキャップ mRNA の調製

10 上記 5 において調製した脱キャップ mRNA のプールの全量を 11  $\mu$ l の 0.1% DEPC を含む蒸留滅菌水に溶解させ、4  $\mu$ l の 5' -オリゴ RNA (5' -AGCAUCGAGUCGGCCUUGGCCUA  
CUGG-3' : 100 ng/ $\mu$ l)、10  $\mu$ l の 10 $\times$  ligation  
15 10 バッファー (Tris-HCl (500 mM、pH=7.0) /メルカプトエタノール (100 mM))、10  $\mu$ l の塩化マグネシウム (50 mM)、2.5- $\mu$ l の ATP (24 mM)、2.5  $\mu$ l の RNasin (40 units/ $\mu$ l)、10  $\mu$ l の T4 RNA ligase (25 units/ $\mu$ l : 宝酒造社製)、50  $\mu$ l のポリエチレングリコール (50% w/v、PEG 8000 : シグマ社製) を加えた。この混合液を 2  
20 0°C で 3 時間反応させ、脱キャップ mRNA の 5' 末端に 5' -オリゴ RNA を連結した。この際キャップ構造を持たない不完全長の脱リン酸化 mRNA は、5' -オリゴ RNA が連結されない。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿により、オリゴキャップ mRNA のプールを精製した。

#### 25 7. オリゴキャップ mRNA からの DNA 除去

上記 6 において調製したオリゴキャップ mRNA のプールを 70.3



5  $\mu$  l の 0.1% DEPC を含む蒸留滅菌水に溶解させ 4  $\mu$  l の T r i s  
- H C l (1 M、p H = 7.0)、5.0  $\mu$  l の D T T (0.1 M)、1  
6  $\mu$  l の塩化マグネシウム (50 mM)、2.7  $\mu$  l の R N a s i n (4  
0 u n i t s /  $\mu$  l)、2  $\mu$  l の D N a s e I (5 u n i t s /  $\mu$  l : 宝  
酒造社製) を加えた。この混合液を 37°C で 10 分間反応させ、余分な  
DNA を分解した。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール  
沈殿、カラム精製 (S - 400 HR : ファルマシアバイオテック社製)  
により、DNA ( - ) オリゴキャップ mRNA のプールを精製した。

#### 8. 1 s t s t r a n d c D N A の調製

10 上記 7 において調製した DNA ( - ) オリゴキャップ mRNA のプー  
ルを S u p e r S c r i p t I I (ライフテックオリエンタル社製  
キット) を用いて逆転写し、1 s t s t r a n d c D N A のプール  
を得た。DNA ( - ) オリゴキャップ mRNA のプールを 21  $\mu$  l の滅  
菌蒸留水に溶解させ、10  $\mu$  l の 10  $\times$  F i r s t S t r a n d バッ  
15 ファー (キット付属品)、8  $\mu$  l の d N T P m i x (5 mM、キット付  
属品)、6  $\mu$  l の D T T (0.1 M、キット付属品)、2.5  $\mu$  l のオリ  
ゴ d T アダプタープライマー (5 p m o l /  $\mu$  l、5' - G C G G C  
T G A A G A C G G C C T A T G T G G C C T T T T T T T T T T T T  
T T T T T - 3' )、2.0  $\mu$  l の R N a s i n (40 u n i t s /  $\mu$  l)、  
20 2  $\mu$  l の S u p e r S c r i p t I I R T a s e (キット付属品)  
を加えた。この混合液を 42°C で 3 時間反応させ、逆転写反応を行った。  
その後、フェノール・クロロホルム処理、アルカリ処理、中和処理にて  
全ての RNA を分解し、エタノール沈殿で精製した。

#### 9. 2 n d s t r a n d c D N A の調製

25 上記 8 で調製した 1 s t s t r a n d c D N A のプールを G e n  
e A m p (パーキンエルマー社製キット) を用いて P C R にて増幅を

行った。1st strand cDNAのプールを52.4  $\mu$ lの滅菌蒸留水に溶解させ、30  $\mu$ lの3.3 $\times$ Reactionバッファー（キット付属品）、8  $\mu$ lのdNTP mix（2.5 mM、キット付属品）、4.4  $\mu$ lの酢酸マグネシウム（25 mM、キット付属品）、1.6  $\mu$ lのプライマーF（10 pmol/ $\mu$ l、5'-AGCATCGAGTCGGCCTTGTTG-3'）、1.6  $\mu$ lのプライマーR（10 pmol/ $\mu$ l、5'-GCGCTGAAGACGGCCTATGT-3'）、2  $\mu$ lのrTth（キット付属品）を加えた。この混合液に、100  $\mu$ lのミネラルオイルを静かに加え重層した。この反応液を94℃で5分間変性させた後、94℃、1分間・52℃、1分間・72℃、10分間を1サイクルとして12サイクル繰り返し、さらに72℃で10分間放置しPCR反応を行った。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿で精製し2nd strand cDNAのプールを得た。

#### 10. 2nd strand cDNAのSfi I処理

上記9で調製した2nd strand cDNAのプールを87  $\mu$ lの滅菌蒸留水に溶解させ、10 $\times$ NEBバッファー（NEB社製）、100 $\times$ BSA（ウシ血清アルブミン、NEB社製）、2  $\mu$ lのSfi I（制限酵素、20 units/ $\mu$ l、NEB社製）を加えた。この混合液を50℃で一晩反応させ、Sfi Iによる制限酵素処理を行った。その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿で精製し両末端がSfi I処理されたcDNAのプールを得た。

#### 11. Sfi I処理されたcDNAのサイズ分画

上記10で調製したSfi I処理されたcDNAのプールを1%のアガロースゲルで電気泳動し、2 kb以上の分画をGene clean II（Bio 101社製）を用いて精製した。精製したcDNAのプ

ールは100  $\mu$  lの滅菌蒸留水に溶解させ、37℃で6時間放置した。  
その後、フェノール・クロロホルム処理、エタノール沈殿で精製し長鎖  
cDNAのプールを得た。

## 12. cDNAライブラリーの調製

5 上記11で調製した長鎖cDNAのプールをDNA L i g a t i o  
n k i t v e r . 1 (宝酒造社製キット)を用いてクローニングベ  
クターであるpME18S-FL3 (東京大学医科学研究所 菅野純夫  
先生より供与)にライゲーションを行った。長鎖cDNAのプールを8  
10  $\mu$  lの滅菌蒸留水に溶解させ、あらかじめ制限酵素D r a I I Iで処理  
された1  $\mu$  lのpME18S-FL3、80  $\mu$  lのS o l u t i o n  
A (キット付属品)、10  $\mu$  lのS o l u t i o n B (キット付属品)  
を加え、16℃で3時間反応させた。その後、フェノール・クロロホル  
ム処理、エタノール沈殿で精製しcDNAライブラリーを得た。

### (実施例1) 大腸菌へのトランスフォーメーション

15 製造例1で調製したcDNAライブラリーを大腸菌 (T O P - 1 0 :  
I n v i t r o g e n 社製) にトランスフォーメーションした。cDN  
Aライブラリーを10  $\mu$  lの滅菌蒸留水に溶解し、T O P - 1 0に混合  
した。その後、氷上にて30分間、40℃で1分間、氷上で5分間イン  
キュベートした。500  $\mu$  lのS O B培地を加え、37℃で60分間振  
20 盪培養した。アンピシリンを含む寒天培地上に適量つつ播種し、37℃  
で一昼夜培養して、大腸菌クローンを得た。

得られた寒天培地上の大腸菌クローンを、爪楊枝にて拾い上げ、96  
穴プレートに準備した120  $\mu$  lのLB培地中に懸濁させた。この96  
穴プレートを37℃で一晩静置し、大腸菌の培養を行った。その後60%  
25 グリセロール溶液を72  $\mu$  l加え、-20℃で保存した (グリセロール  
ストック)。

## (実施例 2) 塩基配列の決定

### 1. プラスミドの調製

実施例 1 で調製した  $10 \mu\text{l}$  のグリセロールストックを  $15 \text{ ml}$  の遠心チューブに移し、 $3 \text{ ml}$  の LB 培地、 $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  のアンピシリン加え、 $37^\circ\text{C}$  で一晩振盪し大腸菌の培養を行った。その後、QIAGEN 社の QIAprep Spin Miniprep Kit を用いて大腸菌からプラスミド DNA を抽出、精製した。

### 2. 両末端シーケンスの解析

上記 1 で調製したプラスミド DNA を DNA Sequencing Kit (ABI 社製キット) を用いて両末端のシーケンスを決定した。 $600 \text{ ng}$  のプラスミド DNA、 $8 \mu\text{l}$  のプレミックス(キット付属品)、 $3.2 \text{ pmol}$  のプライマーを混合し滅菌蒸留水で合計  $20 \mu\text{l}$  になるように調製した。この混合液を  $96^\circ\text{C}$  で 2 分間変性させた後、 $96^\circ\text{C}$ 、 $10 \text{ 秒間}$ ・ $50^\circ\text{C}$ 、 $5 \text{ 秒間}$ ・ $60^\circ\text{C}$ 、 $4 \text{ 分間}$ を 1 サイクルとして 25 サイクル繰り返し反応を行った。その後エタノール沈殿で精製した。変性条件下でポリアクリルアミドゲルにて電気泳動を行い、配列解析を行った。解析には ABI 377 (ABI 社製) を用いた。

### (実施例 3) データベースを用いたホモロジー検索

実施例 2 で両末端シーケンスを解析したサンプルについてインターネットを介した DNA 配列のホモロジー検索を行った。ホモロジー検索には NCBI (National Center of Biotechnology Information USA) の BLAST を用いた。

### (実施例 4) 半定量的 PCR による予後良好・不良ヒト神経芽細胞腫での遺伝子発現量の測定

実施例 3 で得られた、遺伝子の一部から、PCR プライマーを合成し、

ヒト神経芽細胞腫の予後良好・不良の臨床組織で発現量を比較定量した。  
実施例 1 で示した方法でヒト神経芽細胞腫の臨床組織より mRNA を抽出し、rTaq（宝酒造社製）を用いて PCR 反応を行った。5  $\mu$  l の滅菌蒸留水、2  $\mu$  l の mRNA、1  $\mu$  l の 10  $\times$  rTaq バッファー、  
5 1  $\mu$  l の 2 mM dNTPs、各々 0.5  $\mu$  l の合成プライマーセット、  
0.5  $\mu$  l の rTaq を混合した。この混合液を 95  $^{\circ}$ C で 2 分間変性させた後、95  $^{\circ}$ C、15 秒間・55  $^{\circ}$ C、15 秒間・72  $^{\circ}$ C、20 秒間を 1 サイクルとして 35 サイクル繰り返し、さらに 72  $^{\circ}$ C で 6 分間放置し PCR 反応を行った。この反応液を 1 % のアガロースゲルで電気泳動した。  
10 半定量的 PCR による予後良好・不良ヒト神経芽細胞腫での遺伝子発現量の測定結果の一例を図 1 に示す。なお、図 1 中の各レーンの説明は以下のとおりである。

レーン 1 ~ 8 : 予後良好神経芽細胞腫臨床サンプルにおける配列表の配列番号 21 に記載の塩基配列からなる核酸に対応する遺伝子の発現

15 レーン 9 ~ 16 : 予後不良神経芽細胞腫臨床サンプルにおける配列表の配列番号 21 に記載の塩基配列からなる核酸に対応する遺伝子の発現

レーン 17 ~ 24 : 予後良好神経芽細胞腫臨床サンプルにおける GAPDH の発現

20 レーン 25 ~ 32 : 予後不良神経芽細胞腫臨床サンプルにおける GAPDH の発現。

この結果、配列番号 1 から 69 の塩基配列においては、予後不良ヒト神経芽細胞腫でのみ発現量が増強する核酸が確認された。

(実施例 5) マウス上頸神経節細胞における NGF 調節アポトーシスにより発現量に変化する遺伝子群

25 ヒト神経芽細胞で抗分裂剤（例えば、ネオカルジノスタチン）により誘導されるアポトーシスに対して、NGF（神経成長因子）が保護作用

を呈することが知られている (C o r t a z z o M H , J . N e u r o s c i , 1 6 , 3 8 9 5 - 3 8 9 9 ( 1 9 9 6 ) ) 。 この作用は、 p 7 5 に N G F が結合して、アポトーシスを抑制するためであると考えられている。また、臨床段階での神経芽腫の退縮（予後良性化）は、腫瘍細胞でのアポトーシスと関連があるとの指摘もある。

そこで、神経芽腫細胞中でのアポトーシス関連遺伝子を同定する目的で、マウス上頸神経節細胞における N G F 調節アポトーシスにより発現量に変化する遺伝子群を調べた。

まず、0～1日齢 C 5 7 B L / 6 J マウス 7～10 匹から上頸神経節細胞 ( S C G ニューロン ) を分離した。24 ウェル細胞培養用プレートに 1 ウェル当たり約  $1 \sim 2 \times 10^4$  個の細胞を 7 ウェル培養することにした。さらに、約  $1 \sim 2 \times 10^4$  個の細胞から R N A を回収した ( 0 日対照 ) 。

前記 7 ウェルの細胞に N G F ( 5 m g / m l ) を添加した培養液を 5 日間、培養した後、1 ウェルの細胞から R N A を回収した ( + N G F 、 5 日後 ) 。 6 ウェルの各 3 ウェルの培養液を N G F ( 5 m g / m l ) または抗 N G F 抗体 ( 1 % ) を添加した培養液で、交換して、それぞれ 1 2 、 2 4 、 4 8 時間培養した。一部のサンプルについては、N G F を添加した場合と抗 N G F 抗体を添加した場合の形態学的な相違を確認するために、細胞を電子顕微鏡で観察した。この結果を図 2 に示す。N G F を添加した細胞では、N G F 誘導分化が見られたが、抗 N G F 抗体を添加した細胞ではアポトーシスが見られた。抗 N G F 抗体による N G F 除去 ( N G F d e p l e t i o n ) の結果、アポトーシスが誘導されたことが明らかである。上記の 1 2 、 2 4 、 4 8 時間培養後の各ウェルの細胞から R N A を回収した。これらのサンプルを + N G F 12hrs、+ N G F 24hrs、+ N G F 48hrs、- N G F 12hrs、- N G F 24hrs、および - N G F 48hrs

と表示することにする。

5 上記のようにして、約160匹のマウスから得た各処理細胞のRNAをエタノール沈殿法で濃縮して、1  $\mu$  gのRNAから逆転写酵素を用いて、cDNAを合成した。これらcDNAをテンプレートとして、PCRにより遺伝子の発現量の比較を行った。ここで使用したプライマーは、ヒト神経芽細胞で見出される遺伝子を基に検索したマウスの相同遺伝子から作成した。発現比較に使用したプライマーの塩基配列を比較のターゲットとなる遺伝子の識別番号（ID）と共に表にまとめたものが、表1である。

表 1

プライマー名	プライマー配列	プライマー名	プライマー配列
nb1a00031m-F3	TCAGAAGGCTTCGAGACTG	nb1a00031m-R3	GCAGATATCTTGTCAAAGGT
nb1a00100m-f	GGTGAGCCCTAACATCCACA	nb1a00100m-r	AGCCCGTAAGCCATCAATC
nb1a00115m-F3	ATCATGCTGAAAGGCACGTC	nb1a00115m-R3	CATAATTTCCAGCTGTTGTG
nb1a00116m-F3	AGAGGTTAGCCCTGAGACAG	nb1a00116m-R3	TCTATGCTTCCAGCAGGTAC
nb1a00124m-F3	CGTTTATATTAGAAGCTGGC	nb1a00124m-R3	TAGGTTTTCAGGACTTGG
nb1a00144m-F	GCAGGATAGCAACCTTGACA	nb1a00144m-R	ATGCATGCTTTCGTGTGTC
nb1a00150m-2f	CACCGCTGGAGAAACACAACTC	nb1a00150m-2r	ATGCCGTCATCTTCATCAC
nb1a00170m-F3	AACATGAATCTGTGGGTGAC	nb1a00170m-R3	TCAATCGCTTGACCTTCCTC
nb1a00204m-F3	AAGCATTTGAAGTAAACACCG	nb1a00204m-R3	TGCATTTGACATATGAGAGC
nb1a00225m-F2	TATTAGAAGCTGGCCCTCCA	nb1a00225m-R2	TCGGGACTAGCAGGACAGAA
nb1a00301m-F3	TAAACGAGCAACCTTAACAG	nb1a00301m-R3	ACTAGAATCAGACCTGCCCT
nb1a00315m-F	AAGTGGCAGCAAGAAAGGTG	nb1a00315m-R	AGCAGAGCAGCAGTCAGTAAGG
nb1a00402m-F2	TCACCCAGAATGAGACATGG	nb1a00402m-R2	GTGAGAGGTGACACGGTGA
nb1a00433m-F3	CCCAAGGAGGTGAGAGCGCTG	nb1a00433m-R3	AAGCGCTGGAGCTTGTCCGT
nb1a00437m-F3	AGAACGGGTGTAATTCAGAGA	nb1a00437m-R3	GTGATCAGCAAGCTCGAATA
nb1a00537m-F3	TTTATATTAGAAGCTGGCCG	nb1a00537m-R3	AGGACTTGGTAGCTTCTCGG
nb1a00551m-F	AAATTTTAAAGGAGGATATACAA	nb1a00551m-R	AAGGAGAGGTAGCATTATATGTC
or100660m-F	GGCATCTCTCATCTCTCAGA	or100660m-R	TCGAAAGCACTTCGAAGCAC
nb1a00761m-f	TGGTCAAACCTCTTCCCTCCT	nb1a00761m-r	CTTCCACCTGTGCGTTTCT
nb1a00831m-F3	TGGGAAATCCAGCTGCATC	nb1a00831m-R3	ACCAGCTCACCCTGAATGTG
nb1a00908m-2f	CGTGGCAACACCTTTTATTC	nb1a00908m-2r	ACACGGCATGGGTTTGT
nb1a02874m-f	TGAGGAGTTGAATGCTGACCT	nb1a02874m-r	CATCGGGGTATATGCTCTTG
nb1a03086m-f	ACTTGTCTATGCTGCTGCTC	nb1a03086m-r	CGGAGAGCCTGGTAATCTTC
nb1a03113m-F	CCTGAAGAACCAAGCAAGC	nb1a03113m-R	CTGATGCTGAGGAGCTGACA
nb1a03199m-f	GGCCAGCAGAGAGGTAATG	nb1a03199m-r	GTGCTGACCTAAGACCCAAAG
nb1a03267m-f	CTGCCCTTGAGATGGTGAATG	nb1a03267m-r	TGTAGTGTCTTTCATTGTTGG
nb1a03646m-f	TACCTCTTCCGCTGGATGG	nb1a03646m-r	GCTTGGGCAAGGATGAATG
nb1a03755m-f	AGCCGATGAAGTGTCTGCTT	nb1a03755m-R	RAGCCACAAAAGCAGGTTAGG
nb1a03771m-f	GGCAGAGATATAGGACACAGA	nb1a03771m-r	CACGCATAAATGGCTACACC
nb1a03777m-F3	AGATTATTCACCTGTAAAGC	nb1a03777m-R3	TTTTCCACATGTCAGCAGC
nb1a03831m-f	GTGACGAGCAAGGAAACAGA	nb1a03831m-r	GAGGATTGAGCCAGCAACA
nb1a03862m-F	GGATGGAGGAAACCATTAAGG	nb1a03862m-R	TGGCTCTTCAACCAACCTT
nb1a04021m-F2	ATGACCTGGCACTAGGCTTG	nb1a04021m-R2	AACACATCTGCTGGCTCTG
nb1a04137m-f	ACGACGACACTGACAACAC	nb1a04137m-r	GCTTGACCTCGGACTCATCT
nb1a04195m-f	CACCCATCTGTCTGTGCTG	nb1a04195m-r	CGTGTGACGATGATGTTG
nb1a04261m-2f	GTGTTTGGCAGTACATCACCA	nb1a04261m-2r	CCGGGTTTTCCATTTCAC
nb1a04300m-f	TACAGTGGGAACTGCGTTTG	nb1a04300m-r	CAGGGTTCGTATGACGGAG
nb1a10058m-f	AGCCATTACAGGTGGCAAGA	nb1a10058m-r	GTTGGGTGATCTTAGGAGGTAG
nb1a10070m-F3	TAAACAACCTAGCACCATC	nb1a10070m-R3	TACTTAGCAGAACAGAAAGAG
nb1a10071m-f	GTGGACCAACAAGATGCAAG	nb1a10071m-r	CAGCCAACTGTGTTAAGAGG
nb1a10120m-F	CAGTGCAGCCTTGGAAAGTGT	nb1a10120m-R	TCAAAAGCTGCGTGTGCTC
nb1a10143m-F3	TTAGTGAGTACACGAGCTGG	nb1a10143m-R3	ACTTAACCCAGAGTGACCAC
nb1a10283m-F3	AGATGTTTAAAGGCAAAAC	nb1a10283m-R3	TGGAGCCTCTTGGATCTC
nb1a10300m-F3	AACATCCTGGTGGAAACAGC	nb1a10300m-R3	CTCTATAGTAACGACCAAAAC
nb1a10314m-f	GCTTGAGGACAGTGAACCA	nb1a10314m-r	TGGAGTGAGAGGATGGGAAG
nb1a10317m-2f	GCAGGGGACACAGGACTCTAC	nb1a10317m-2r	AAGCTCCTTCTGGCTCAACA
nb1a10329m-F	CCGAGATCTTCTGCTTCAT	nb1a10329m-R	TCTTGGCTCTCAAACCTCT
nb1a10363m-F3	ATCTCTCTAGTGCATGAC	nb1a10363m-R3	AGTCTTGTAAAGACTTTCAG
nb1a10383m-f	CAGTGGGTTGTGGTCTATCT	nb1a10383m-r	TGAGGCTTGACTTTCTGG
nb1a10388m-F	TTGAGCAGGCTGATGCAAG	nb1a10388m-R	RTGGAAGCTGCTGAAGAAACA
nb1a10457m-F	GCGCTTCTTGTCTGGAACG	nb1a10457m-R	GGGTGAAGCAATTTACAGG
nb1a10485m-F	AAATGGCAGTTTGAAGTGG	nb1a10485m-R	TTGGCTGAGTGTCCCTCAT
nb1a10527m-F3	ATTAACTCTGACCTTTACG	nb1a10527m-R3	AGTTCCATTTCTACAGCAAG
nb1a10535m-F	TTGGTCTGTGAGGTGGAATCT	nb1a10535m-R	ATCTTGCCAGCCACAGACTT
nb1a10545m-F	AGAGTCAGCTGCGACCTTA	nb1a10545m-R	AGCTCTAGCAGCCAGCAGAT
nb1a10677m-f	CATAATCTTCTCGGCTTCATC	nb1a10677m-r	GTCTGGTAATTCGGTGAGGTTT
nb1a10687m-F3	ATGTCGCACTGCACTGCTGC	nb1a10687m-R3	TGGCTTTACTGGTCAACAG
nb1a10696m-f	TGATTCTCCAAAGGCAAGGT	nb1a10696m-r	GATTTCCCAATTGACTGCT



プライマー名	プライマー配列	プライマー名	プライマー配列
nb1a10988m-2f	AGCCTTTGCTACCGCTCTTC	nb1a10988m-2r	GGCGAAACACTCCTCTCGT
nb1a11030m-F3	AACCTCGTAAAAACCATGGC	nb1a11030m-R3	AGCAGTGACTTGAGCATTTG
nb1a11042m-2f	CGACACGCTCTCATTGCACAC	nb1a11042m-2r	TCCGCTCTCAATCCACACAC
nb1a11051m-f	AGCACAATTCCCAAGACAC	nb1a11051m-r	CTGTAGCCCTTACTGTTTGACC
nb1a11189m-F	CTGTGTTCTGATGCCAATGC	nb1a11189m-R	TGCAACTTTCTCCACCAAGA
nb1a11589m-F2	GGAGCTAGCCCAAGATGATCG	nb1a11589m-R2	CTGGCCATCCTAGAGGAGAA
nb1a11882m-F	AATTTTAAAAAGGCAGGATATACAAC	nb1a11882m-R	AAGGAGAGGTAGCATTTTATGTG
nb1a11895m-F3	AATCTTCTCTCCCAACCCATG	nb1a11895m-R3	TGACCGCTGCTGAAGGAAGCG
nb1a20001m-F2	CGCTGAATGTTGAACGAGTG	nb1a20001m-R2	TGCACATTGAAGAGGCAAAAC
nb1a20019m-F1	CGGAGGTCAACATTTGTTCC	nb1a20019m-R1	GAGCAGAGCAGACAGAGTG
nb1a20125m-F1	CTGGAATCATCCAGGCTTG	nb1a20125m-R1	GCCTCCAGGATAACAGCACT
nb1a20134m-F1	GTCTTCAAGCAGGACAGTG	nb1a20134m-R1	CCITCAGGCTCTGGTTGATG
nb1a20146m-F1	GGGACCACTAACCAAGCTGAA	nb1a20146m-R1	AAATGTCTGACCCCTCCTCA
nb1a20181m-F1	CCAGGATGGAGTAGCCAAAGA	nb1a20181m-R1	GCCAGTGATCTCCAGGTTTG
nb1a20182m-F1	ACTGGGAGGAATGGCTAGT	nb1a20182m-R1	CTGGCTGGAGGAAAAAGGAC
nb1a20211m-F1	CTGAGGTGCTGATGATGCTG	nb1a20211m-R1	CCAAACTCCTGCTCTTCCTG
nb1a20231m-F1	AGCAGTTTGGTGTCTTGGT	nb1a20231m-R1	GCTTGTTCATGGTTGGACT
nb1a20250m-F2	ACGAGGACCAAGGACTCAA	nb1a20250m-R2	TGGGCTCCATAGTTTGTTCG
nb1a20268m-F1	ATTCTCTCTGGAGGCGATGA	nb1a20268m-R1	TTTCTCTACAGCTCCCTCTC
nb1a20378m-F2	TTTAGCTGTTTGCATAAAGATGT	nb1a20378m-R2	AATGCAGTGCTGGGATGTG
nb1a20421m-F1	TCCGACATGATGTTTCTCCT	nb1a20421m-R1	AGATCCAGGAGTCACCCAAA
nb1a20487m-F3	CACAGGTGTCAAAGCAGCTT	nb1a20487m-R3	TGTAGCACTCGCTGTTGCTC
nb1a20511m-F1	TCCTGAAGCCTTCTTGCTA	nb1a20511m-R1	GCTTGTGGCAACGAGAAAGT
nb1a20541m-F1	AGGTGGGAGTGGACCTTTCT	nb1a20541m-R1	GCATCCTTCAACTTGGTCTT
nb1a20638m-F1	GCAGCAAGGAAGAGGACAAG	nb1a20638m-R1	AGCAATCTTCTGCTGGGAAG
nb1a20688m-F1	AGAAGGACCTCTCCCAAAG	nb1a20688m-R1	TGCAACAGTCTCTTCTCTG
nb1a20709m-F2	ATTAGTTGGGACCTGCTCTG	nb1a20709m-R2	GGCCATTTTCTTCAAGAGAG
nb1a20765m-F1	AGAGCAGCTCAGCTACCACA	nb1a20765m-R1	GAAGGCAACTTGGGTGTTG
nb1a20798m-F1	AAACGGGTACAGGATGGAGA	nb1a20798m-R1	CAACTGGAGGTGGAGGATA
nb1a20874m-F1	TGGTCTGTTTAAACAATTGACCTG	nb1a20874m-R1	GCTGCATCTTCCAACATCTT
nb1a20968m-F1	CCGTGCAGTTTGACATGAAT	nb1a20968m-R1	TGTGGCATCTCATTACAGCAT
nb1a21013m-F1	CAGCGCTTGAAGTGACGGTA	nb1a21013m-R1	CTGAAAAACCAAGCCACACT
nb1a21024m-F1	CTCTGTGGGATGACACATGC	nb1a21024m-R1	TTTGGCACCTTGTCTTTTG
nb1a21077m-F1	GCTGCTTAAGAGTAAGCGTGGT	nb1a21077m-R1	AGTTCTGTGGGCTATAGGATCG
nb1a21130m-F1	TGTGCTTCTCCGACTTCTGG	nb1a21130m-R1	TCTTTCCGTGAGTGCTTGGT
nb1a21189m-F1	AGAGGTGGGAAGCACTTCAGG	nb1a21189m-R1	AAAGTCCTTGGTGCTCTCGT
nb1a21233m-F1	CTGGAGCCTGTTTGATGGTT	nb1a21233m-R1	TGCTTTCTTACTGGGAGGT
nb1a21266m-F1	GAGCATGGGCACTGACTGG	nb1a21266m-R1	CATCAGGGCTAGGAGACTCG
nb1a21297m-F3	CAGCAATGAATCCTCCAATGT	nb1a21297m-R3	TGGTGGTTCTCCCTGTGATT
nb1a21298m-F2	AGACCAAGTGGCTCGTCAAAC	nb1a21298m-R2	TTGCAGACATCAGGGGTGT
nb1a21337m-F2	TCTGCACGAGGAATCCACA	nb1a21337m-R2	ATAGGGCTTTTCTCCGGTGT
nb1a21367m-F1	CAGAAAAACGGTGGAGGACT	nb1a21367m-R1	CCCTGCCTTGTCTCCATAA
nb1a21375m-F1	CAAGCATGCAGGAAGAACTC	nb1a21375m-R1	AATGTTCTAGCCGATCCAG
nb1a21413m-F1	TGTGTTTGTGGGAGTATG	nb1a21413m-R1	TCAATTGCAGCCACTCTACG
nb1a21569m-F1	TGGAGCTCAGAAAGAGGAGA	nb1a21569m-R1	CGCAACATGAAGTCCATCAG
nb1a21681m-F1	CAAAGTCCCTCTCCTTCAGC	nb1a21681m-R1	CCCTAGTGGCCAACTCTGAT
nb1a21761m-F1	TTACCCAGGTGGTTCAAGCAT	nb1a21761m-R1	TACCCATCAGGGTGATGACA
nb1a21843m-F1	GCCAGGAAGTGAGGAATGAG	nb1a21843m-R1	CCCGGATGACCTGAATGTAG
nb1a21855m-F1	AACACACTGGCGTTTCACTTG	nb1a21855m-R1	GACTCCCACTTGCCTCTCTG
nb1a21922m-F1	GACATGGAAGGCATGCTGTA	nb1a21922m-R1	GACAGACGCTTCAAGCAAAAT
nb1a21934m-F1	AGGCTTGGTGTGAAGATGT	nb1a21934m-R1	CTTATGTGACCGTGCACCTG
nb1a21936m-F1	CGCCTGACAATCTCAATTCC	nb1a21936m-R1	CTCAGGTGTCTGCGTTTGAT
nb1a21950m-F1	AGGGGATCCGGAAGTATGAC	nb1a21950m-R1	AAGCCGCTCATCTGGTAGAG
nb1a22027m-F1	TGAGAAAACGGTCTGAAAGC	nb1a22027m-R1	TGTGAGCCCTTGGCATCTT
nb1a22028m-F1	TACCTGAGTCCGACACGATG	nb1a22028m-R1	GAGAGCCAGACAAGCTTTGG
nb1a22093m-F1	ACAAGGACCCCTGTGCTAAC	nb1a22093m-R1	TGAGGACAGTGGCAGGTGTA
nb1a22153m-F1	TGCGAGGATTAAGTCCAAGG	nb1a22153m-R1	GGCAACTTTGGCTGAAGAGT
nb1a22182m-F2	AGTCCCCATTGGGATAGTGC	nb1a22182m-R2	TGGGCAATAAATTGGAAACC
nb1a22218m-F1	AGCCACACTGTTAGCAGCAA	nb1a22218m-R1	CGAATGTCCAGAGGGAGAG

プライマー名	プライマー配列	プライマー名	プライマー配列
nb1a22228m-F1	CAGCCTGTGAATGGTGTGAA	nb1a22228m-R1	TGAGGGAAGCTGTGGAAGAG
nb1a22298m-F1	TGACATCTGCTTGTCTTGG	nb1a22298m-R1	GGACGGCAGTACCAAGAGTG
nb1a22344m-F2	GAGTCTGCCATTGGCTTTGT	nb1a22344m-R2	CTGCTTGTCTGTTCCTGCTG
nb1a22351m-F1	AGACAGGGTCTGGCTGTGTT	nb1a22351m-R1	TGAGGCCAGGAGTTCAGAGAC
nb1a22352m-F1	CTGGCACAATGTCTTCACAA	nb1a22352m-R1	TTGAAAGGGGAGATTCCTGA
nb1a22361m-F1	CGACAGATGACCTTGATTGG	nb1a22361m-R1	GCCTCAGAAAGCCTTTCTCAA
nb1a22382m-F1	GTGGGGAGCTAGCAAAACT	nb1a22382m-R1	TGCCATCCTTCTCAGAGATG
nb1a22394m-F1	TTACCCATAATGCCCTCCAC	nb1a22394m-R1	CAAAACGACAGCAGCAGAAC
nb1a22451m-F1	GGCATTGGAGGTTGTCAATC	nb1a22451m-R1	GCTTGTCTTCCAGGAGAAC
nb1a22455m-F1	GAAGAGCCTGGTTTTTGACG	nb1a22455m-R1	CAACTCGGTTGGTGAATCAG
nb1a22465m-F1	AGGAGAAGCCTCATCAACCA	nb1a22465m-R1	TCAGGCAGACATTCCAGAT
nb1a22474m-F1	AATGTGCCGTTTCTCATC	nb1a22474m-R1	CCAACCCCTTAGACATGCAC
nb1a22549m-F1	TCTGTGAAAGGGCATGTGAG	nb1a22549m-R1	GGAGGGATTTCAATTGCTCTG
nb1a22704m-F1	TCTCAGTTGGGTTTGGAAAGC	nb1a22704m-R1	GGAGAAAAGCCAGAGTGTG
nb1a22832m-F1	CACGGGAACCCATTGTATG	nb1a22832m-R1	GTGGAGGAGGCCGTTGATAA
nb1a22886m-F1	ATCGGGAGAGTGCATACCTT	nb1a22886m-R1	TCTGTGGCTCAATACGCTTG
nb1a23020m-F1	TTCCCAACCAATCAGTCTCC	nb1a23020m-R1	TGGCCAGTGAAGTGTCAAGT
nb1a23038m-F1	ATGGTGAAGTGGTTCAGTGC	nb1a23038m-R1	TGCATTTGCTGTGGATTACC
nb1a23060m-F1	GTGGCAGAGTGGGAGCTATT	nb1a23060m-R1	GCCCAATCCTCTAAACAACG
nb1a23218m-F1	GTAAACAGCCCTTGTGTCAG	nb1a23218m-R1	ATGTGCAGTGTCCCACTT
nb1a23394m-F1	CAAGCGGTGGAGTACTTGA	nb1a23394m-R1	CCTGCAGTTCCTCAGTCTTC
nb1a23512m-F1	CCGAGCGACGCAAGTAGATA	nb1a23512m-R1	ACCCCACTCTTTGGGCTCTCT
nb1a23653m-F1	ACTGGGCTATCTGGATAGCAG	nb1a23653m-R1	CTTCGGAAAGCAGCCAACTTA
nb1a23664m-F1	TGAGGGGCTTCAAGCAGTAG	nb1a23664m-R1	GGCACTCACTTCCCAAGGA
nb1a23666m-F1	CGTGGTGGTGTGTAATTTGG	nb1a23666m-R1	GGGGTGACATAAAGGGCTGA
nb1a23718m-F1	ATGGAGAAGTTCCTGCACT	nb1a23718m-R1	TCAGCTTCACCCAGACTTGG
nb1a23719m-F1	CTGTGGAGGAGTGGGATGTT	nb1a23719m-R1	GTTGCTTTTGGTTTCCCATC
nb1a23760m-F1	TGTGAGTCTCCTGTTGTGG	nb1a23760m-R1	GAGCTGTCAAAATGGCTTCC
nb1a23951m-F1	TCACAGTTGCTGCCAAAGAG	nb1a23951m-R1	CGTCCCATTTTCCAGAGATG
nb1a23973m-F1	ACCAGTGTGAGGTGGTCAGA	nb1a23973m-R1	GTGGGAGGGCCACAACCTTAG
nb1a24082m-F1	GGAGCAATCCAAGGAGATGA	nb1a24082m-R1	TGGACAGCCTCCTTCAGTTT
nb1a24084m-F1	GGTCGTTTAGGTGGCAATG	nb1a24084m-R1	CCGAGGAATGTGCAAGGATA
nb1a24104m-F1	GTTGATGGAGCACCAGAGAA	nb1a24104m-R1	CTGCATTTGTACCCAGGTT
nb1a24131m-F1	CACCAATGCTGTGAAGTTGC	nb1a24131m-R1	TGACAGTCCAGGCTCAGAGA
nb1a24239m-F1	TGGACAGGCATAGAAGCAG	nb1a24239m-R1	TGTGGAAGAACTCCTGACG
nb1a24285m-F1	GTGGTGTGATGTCTGCCATT	nb1a24285m-R1	CCTTGTGGACCTTGATTCC
nb1a24297m-F1	AAGGCTCTTCCAGGAGGTC	nb1a24297m-R1	CCTTCAGGACACAGGCTTA
nb1a24348m-F1	TAGTCCCAAACTGCTGTT	nb1a24348m-R1	GGGSAAGAAATTTGAACG
nb1a24434m-F1	GGCTGTGGTCAAAATCCAAT	nb1a24434m-R1	CTTTGGCTCAGTGGCTCTTC
nb1a24460m-F1	TTTCCAGGAGGTCAGGTTTG	nb1a24460m-R1	CCTTCAGGACACAGGCTTA
nb1a24468m-F1	TGACAAAGACGCTGAACCTGG	nb1a24468m-R1	GGGTTGTCAAAAAGGCTGAG
nb1a24521m-F1	TAATGGGAGTGTGCTCTCG	nb1a24521m-R1	CATCTTTAAGGCTAACATGC
nb1a24526m-F1	AAGGAGCGCACCACAGTAT	nb1a24526m-R1	ATAGGGTGGCTCAGGGAAT
nb1a24622m-F1	GCACCTTGGACCTCCCTTGTA	nb1a24622m-R1	GGTCCTGCACATTTCAACAG
nb1a24672m-F1	GGGACAGGACATAAGACTGC	nb1a24672m-R1	TGTCCACAGCAGACAGGCTA
nb1a24686m-F1	AAGAAAGGCTCCGAGCTCAAT	nb1a24686m-R1	TCTGTGAGCTCCAGGCAGTA
nb1a24709m-F1	GCAGCATTTCTGAGACACAGG	nb1a24709m-R1	GCTGGAGAGAGCCCAAGGACT
nb1a24719m-F1	CAGGGGATAAGCTTCTGTCAA	nb1a24719m-R1	AAGCAGCAACGTGGGATAAC
nb1a24756m-F1	ACATTGACAACGCTCCCAAG	nb1a24756m-R1	AAAGCAGCAGGCTCAGAGAA
nb1a24831m-F1	AAAGCGTTGAGCTCTTCCAC	nb1a24831m-R1	AGGTCAGCAACGGCTCTAAA
nb1a24893m-F1	AGAGGGGCCAAGGGATATAA	nb1a24893m-R1	TACAGGGGCTGTTTCAGAT
nb1a24908m-F1	TTGAGAGCATCGAGTTACAG	nb1a24908m-R1	TCATCCTCCTGGGTGAAGTT
nb1a24972m-F1	TGACCAAACTGGCAGAGAG	nb1a24972m-R1	TGGGACTGTGCTGCATTCTA
nb1a24973m-F1	CTGCACAGCTCTCAATGCAG	nb1a24973m-R1	GAAGCAGGCCGATGTGTT
nb1a24986m-F1	CAGAGCAGTAACGGTGACCA	nb1a24986m-R1	ACGAGGACGGACACTGTTGT

遺伝子発現量の変化が観察された遺伝子について、以下のような結果が得られた。NGF depletion (−NGF) によって、発現量の減少が見られた遺伝子は、nbla-03267 (配列番号 21) (ただし、24−48 h / −NGF 24hrs ~ −NGF 48hrs) であった。また、この遺伝子に関して、別の条件下 (−NGF 12hrs) では、発現量の増加が観察された。さらに、NGF の添加により、発現量は減少した。同様に、nbla-11589 (配列番号 64) は、NGF depletion によって、発現量の増加を、また NGF の添加により、発現量の減少を示した。

これら特定の遺伝子を増幅するのに使用した、プライマー・セットを表 2 に示す。

表 2

プライマー名	プライマー配列	プライマー名	プライマー配列
nbla03267m-f	CTGCCTTTGAGATGGTGATG	nbla03267m-r	TGTAGTGCTTTGCATTGTTGG
nbla11589m-F2	GGAGCTAGCCAAGATGATCG	nbla11589m-R2	CTGGCCATCCTAGAGGAGAA

上記のように、NGF depletion によって、上頤神経節細胞は死滅 (アポトーシス) することが知られているので、その際発現量の変化を示す遺伝子は、アポトーシスの機構に密接に関連している。

#### 産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明によれば、神経芽細胞腫の予後良不良に関係する遺伝子配列を明らかにし、その遺伝子情報の提供および予後良不良に関する診断が可能となる。

### 請求の範囲

1. 予後良好な、および不良なヒト神経芽細胞腫との比較において、予後不良なヒト神経芽細胞腫で発現が増強していることを特徴とする配列表の配列番号 1 から 69 のうちのいずれか一つに記載の塩基配列からなる核酸。

2. 前記塩基配列が配列表の配列番号 21 または配列番号 64 に記載の塩基配列であることを特徴とする請求項 1 に記載の核酸。

3. 配列表の配列番号 1 から 69 に記載の塩基配列のうち、いずれかの塩基配列の一部からなる核酸。

4. 前記配列の一部が配列表の配列番号 21 または配列番号 64 に記載の塩基配列から得られることを特徴とする請求項 3 に記載の核酸。

5. 請求項 1 または 3 に記載の核酸と、もしくはその相補的な核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることを特徴とする単離された核酸。

6. 配列表の配列番号 1 から 69 に記載の塩基配列の一部または全部からなる核酸のうち少なくとも一つの核酸を含有することを特徴とする神経疾患検出用診断薬。

7. 前記塩基配列が配列表の配列番号 21 または配列番号 64 に記載の塩基配列であることを特徴とする請求項 6 に記載の神経疾患検出用診断薬。

8. 核酸が DNA であること特徴とする請求項 5 に記載の単離された核酸。

9. 請求項 8 に記載の単離された核酸の一对からなるプライマーセットを有効成分とするヒト神経芽細胞腫の予後の診断キット。

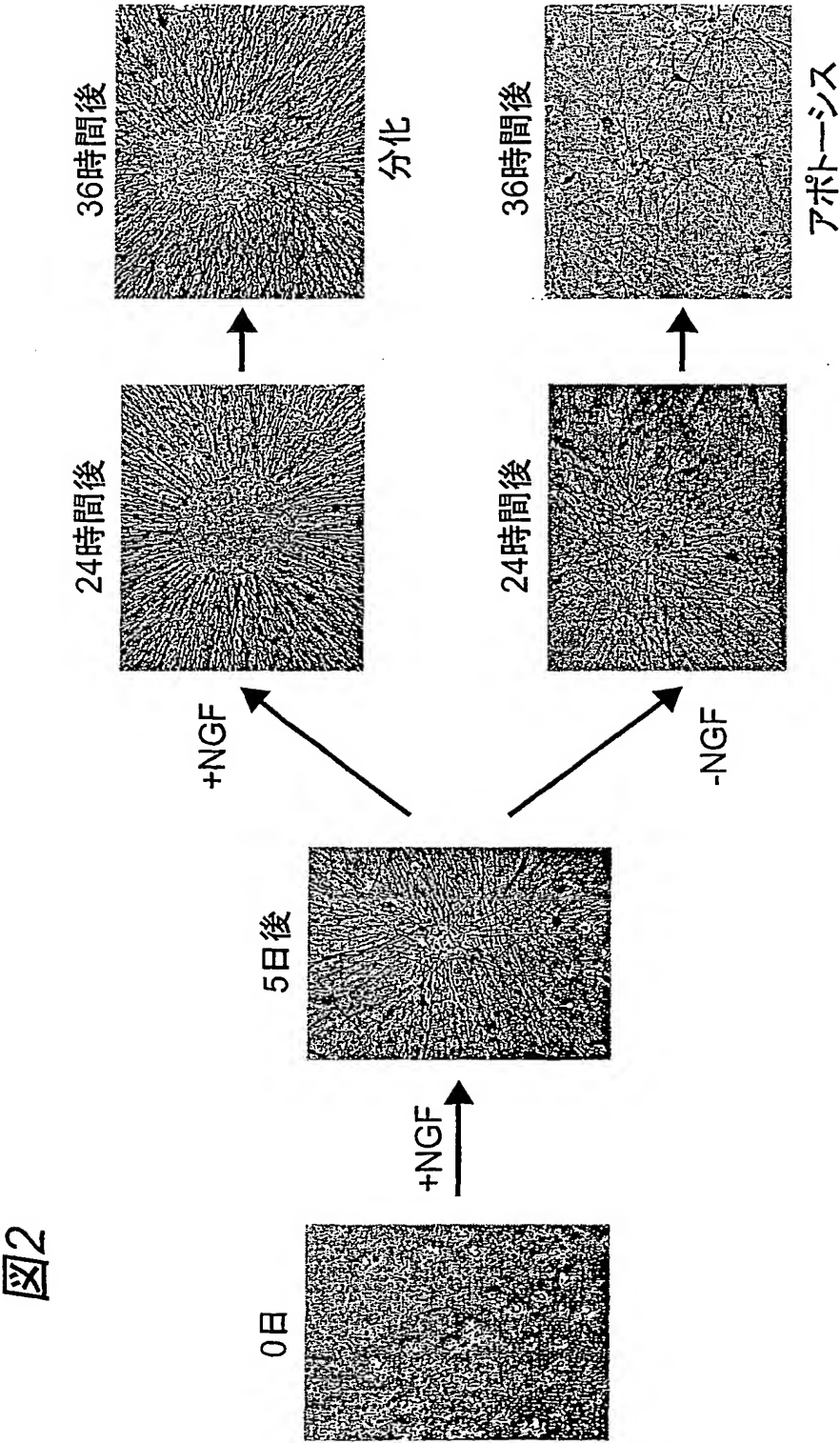
10. 神経芽細胞腫の臨床組織サンプルから配列表の配列番号 1 から 69 のうちいずれか一つに記載の塩基配列からなる核酸の有無を検出す

ることを特徴とする、ヒト神経芽細胞腫の予後の診断方法。

16  
15  
14  
13  
12  
11  
10  
9  
8  
7  
6  
5  
4  
3  
2  
1

32  
31  
30  
29  
28  
27  
26  
25  
24  
23  
22  
21  
20  
19  
18  
17

1  
図



SEQUENCE LISTING

<110> Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.

<120> Nucleic acids isolated from neuroblastoma

<130> FP02-0110-00WO

<140>

<141>

<150> JP2001-162775

<151> 2001-05-30

<150> JP2001-255226

<151> 2001-08-24

<160> 69

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 889

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00174-f



&lt;400&gt; 1

gngnnnnnnn nnngnnnnnt tnnnnnggcc nngnatcctc gagcacgggt ggcctactgg 60  
ttattactct tgcattgggt gggatttaag gggttcattat attaagaatt aaacagtaag 120  
taaattcata cataaaagggt atgggtattc ttgagtcaat aatgagaatg tgttaggaac 180  
caaggtttat gattaatcta aaataatttc taaaagaagt taagtctttg ctgtttcggt 240  
ctttctaaaa tgtgtatttt ccttcacaca atgaacatgc cacagctaatt tattcgataa 300  
caataaagac attgggtgtt tgcctctgtg gttaaggagc tcagagtctg ttgtagataa 360  
tagttaaagt tcatgtcctg gggttaggtg gcttggtcat cactaaatta tgtagaaga 420  
ataaacgct aaatatatac atatataaaa agcataccat acaagaacca ataatggaag 480  
tgaaccaagg tttatgatta gtttaattca gcccaactta ggtccattac aaatgatgga 540  
gggcttttat taatttcaga gggttttaac attgtatttt attttgtgcc gtgggttgatt 600  
tacacacatt tctttaaagt taaagatnaa ggctattcac tcctccnagg gagaagcaga 660  
taggaaaagg aagatagtgt cagtgtcctc antgtgaagt taagatgggg ggtcacaagt 720  
tgtcaatcca atgnantaat aacctttgct gtgtaatgaa ttactggaca atttaatggn 780  
ttaaaacaac aataaacant tgtcanttcc cacggttcna agtggcaaga atccaagana 840  
ggntactggg gggaaattta cctaaggntc cttggaantt cangcaaan 889

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 888

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-00174-r1

&lt;400&gt; 2

gngntgnnnn nngtggcttt ttttttgnt ttttttttt gagacagagt ctcaactgtgt 60  
tgccaaggct gggagtacag tgggcgcgat cacagcacag agctttttta ctttatttaa 120

```

ataatgtgccc atttatttct ctaaaataat aaaaagcatg aacaagccca cacgaatcaa 180
gaatataaaa attaacttaa atccattcct acacttttta cccacagaag taaaagccat 240
aattttcacc actgaaaaat aattaaatca ggtatgggtgc atctattgtg taaagtaaga 300
gtagatttaa gaaagaacag cctacatgca tttaaattctt tcaagggaca tttgtaggac 360
agtactaaga ttaattataa actcttattc acaccacatt ttaatcagtg gnccaagaat 420
ggcctggaat attatttact gatttatctg gnaccaaca cgagaataaa agctactaca 480
agtatccatc natgtgtttt ctaccagat ggnaaaaatc tgaactttat tcccaataat 540
ggntccaatt atacagtaca agaattaggn aaatttaacc acttttttta agggaaattt 600
tcancaaaat agtccatgct agactcnccc ttaagtgttt ccttaatcaa ttgncanttc 660
acntatcaat taanaagtac tcatgaacaa ntccctgggtt tttccggnga aaacacagta 720
tggtgnagncc atcaacaanc cagaatccgn atacaattta atgcaactat ncacatgaac 780
ctgaccnttt gggggaanaa ccnatitttag gcccttggtt tgcctttccc ttancnggan 840
aacnttagn tncnccaggg naataattca aacgttttta cacangcc 888

```

<210> 3

<211> 2083

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00225

<400> 3

```

cactgttggc ctactggaga ttacctacaa aggaacaata gtaatatattgg ctgtaataag 60
ataacggagc ggcatcttcg tagtgccaag gaaaagtaac tgccaatctg aaattttatg 120
cccagctaaa ctattactca agagtggagg gaaaaagtta aaacaccaga aacaaaggac 180
tcaaagatta acaaccatga gttcttgctg aaagaacttc tgaaggatgt actccaagaa 240
aatgaacct taaataacaa gcctccaaaa aaaatgataa aattggtaaa acatattgat 300

```

aaatctgaat caatgtactg attggaaata aaataaattg gtagaaaatc ggggtagaac 360  
taattctaga agatgatatg aagagaagga cagaagagag catgggtatg tgtttgagac 420  
tgagagagta caacgaaaat tgaagggggt aactcctggc aaaatagaaa tagcatatac 480  
agttcaaaac agtagaagta gagggaaaag aacaaaaata gacttgagga gcacaataag 540  
aagcagaact aaagggaanaa ggtatgtgga gagacaccat gataatagaa aacacaagtc 600  
cgaacatata aatcttcaaa ttatgcttca ttataaaaaa ttacactta aaataaaaaat 660  
acaccaataa gttataagta aagggatagg aaatgatgta ccaggcaaat ctgtcatttc 720  
tcatctgaag tactggatta ggctccagtc tgcttttcct ccttctattc ctgcccacag 780  
tgctccccta accacttctc cagttgtttg ccactcaata gccaaagtga tccttctaaa 840  
gagtaagtca agttaaatga ctaacctttg ctcagaactg ttttttcaaa acgctcttac 900  
agaggcccaa aggacattct gtgatgtggc cttcccaggc tacctctctg atctctttga 960  
tgaccacagt cccacctcag tcattctgat ctactcatct agtcaaactg gctgtgttgc 1020  
tgtttcacaa cacaccaatc acttttccat tggggtttgt actcagtcac ttagatctct 1080  
gttcagatgt catctcctaa gagaaacttt ttctgtccac cctctctaga gtgtaacttc 1140  
catcactatc tgattgctcc ccctttttct ttgtgacatt taaaactatc tggcataatg 1200  
gacatgttat tgatttattg tctgtcttct cactaaaatg taaacttatt caggtcaaga 1260  
acttgaactt atttacattc tattccctag aatggtgcct ggcacattgt aggtgttagt 1320  
tcatatttgt taactgggca ttttatatga tagataatat tattccattt ttaaaaggaa 1380  
gaaactgcaa gattaagtaa ctgatccaaa tttttatact ggtaagttgt agagctggga 1440  
ttgaatgaaa taaataccaa caaaaaataa actggtaagc agtggtgata atcagaggac 1500  
atagatttca gggcaaaaagg tatttaaaaa aaaaaataga ggccaggcac cgtggctcac 1560  
gcccgtaatc ccagcacttt gggaggctga ggtgggcgga tcacctgagg tcagggaattc 1620  
gagaccagct tggctaacat ggtgaaaccc catctctact aaaaatacaa aaattactca 1680  
ggcatgggtg cagggacctg taatcctagc tcctcgggag gctgaggcag aagaattgct 1740  
tgacctaaact cgtgaggcag aggttgcagt gagccgagat catgccagt cactccagcc 1800  
tgggcgacag agtaagagtc tgtctcaaaa aaaaaagaac aaatagaaat gattcgtatg 1860  
aattaaggct catttcagga agtttttagc agtcatgagc ttgaatgtat ctgtagtata 1920  
acttctgtat attaagtga aaaaaagtaa agattgacag gactctgaag ggaagaagga 1980  
aatcatgtt tatagtagga gactaaccac cagagcaaga aggcaaaaata aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaggcc acatgtgctc gagctgcagg tcgcggccgc tag

2083

<210> 4

<211> 3210

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00257

<400> 4

gcactgttgg cctactggcc caggccttgc acacgcaggt gctctcttag tgctccctgg 60  
caaggatggg aaggcatgtt cagtcctagg agtaggaagg ggcagagggtg ttgatggccc 120  
ctacagagcg gccaaaggaca aggagctgct gttcgaaaca gccttcctgc tccccaacct 180  
gcctcccacc caacaggttt tgcatatact ctactgggaa gagggacaca cccgactgca 240  
tcaactgccct ccaagtctct ccctgccctg tccagcatcc aggagcacc ctagttgggg 300  
aagcttctgt gactccccct acaacagcct aggatggagt ggggtttgtg aacaaatgca 360  
gaaggcagtc ttagggagggt cagctgacat gcccttggcc tgtggctggg aagtagcaga 420  
ggctaagggt cttccccgct ctgggggttgc caggagtagc actggatcag tcaggtgaca 480  
gggctctcct ctctctgagc aggtccggtg gcagccttca aggtcgccac gccgtattcc 540  
ctgtatgtct gtcccgaggg gcagaacgtc accctcacct gcaggctctt gggccctgtg 600  
gacaaagggc acgatgtgac cttctacaag acgtggtacc gcagctcgag gggcgagggtg 660  
cagacctgct cagagcgccg gcccatccgc aacctcacgt tccaggacct tcacctgcac 720  
catggaggcc accaggctgc caacaccagc cacgacctgg ctcagcgcca cgggctggag 780  
tcggcctccg accaccatgg caacttctcc atcaccatgc gcaacctgac cctgctggat 840  
agcggcctct actgctgcct ggtggtggag atcaggcacc accactcgga gcacagggtc 900  
catggtgcca tggagctgca ggtgcagaca ggcaaagatg caccatccaa ctgtgtggtg 960  
taccatcct cctcccagga gagtgaagt aagggaacca cctcttggcc cttttgggtt 1020

```

ctctgttttc ttctgtcctc atcctgcacc cagaccctgt ttggaactct ggccatcatca 1080
ccccaagccc tcagaacccc ccggtcctcc tccttttctg ctgctgcaca tcccttctgc 1140
ttcctccttg gtgcaatccc cagaagccca ctctccttcc atctgctctg gagtctctgc 1200
tcctcttgac tctctggagt ggctgtgcct tggcagtgac ctttggccag ggcaagtgcc 1260
tcatgacagg tactgggtgc ccagggcagc taagtgcgc cctgcccacc agccccctat 1320
ggcttgggaa ggctgggggt cctcttggcc aacagggtga aaccccatct ctactaaaaa 1380
cacaaaaatt agccaggcat ggtggtgcgc gcctgtagtc ccagctactc aagaggctga 1440
ggcaagagaa tcgcttgaac ccgggagtcg gaggttgcag tgagccgaga tcgcgccact 1500
gcactccagc ctgctgatag agcaagactc catctcaaaa aaaacaaccc aaaatttgcc 1560
tggcatggtg gcaggcatct gtaatccag ctactcggga ggctgagaca tgagagctgc 1620
ttgaacctgg gaggcagaag ttgcagtgag ccgagatcac accactgcac tccagcctgg 1680
gtgacagagc gagactctgt ccaaaaaaat caaaaaaatc acttttggtg gagatgcact 1740
ctcgtatgt tgcccaggct ggtcttgaac tcctgggctc aattgatctt cccaccttga 1800
cctccaaagt gctgggatta cagggtgtgag ccacatgcc tagcctcagg gaattcttat 1860
aagaactcta tgaagtaggc atcaccatct tctctgtatc catggaaaga gaggcctaga 1920
gatgtatgct aacttgccca agctcacata gcccagggtg gcatagctgg gatgttgagc 1980
tgaggccgga ggagaagtag cagtcgctgg cagagcacac aggctgctct gggggatgag 2040
ctggtgcgtt taaggaacag gccagcactg gcattcgcaa gcagtgggga aggggagaga 2100
tgccgagggt gtcagtatcc tgactttcag aggccttttt ttgtttgttt taatttttgc 2160
tagattgata ttaaaaactc atgttgagga actcaaggaa tgtttagaag acca'aaagtc 2220
cccaatgaca ggaacaaaag caaccaattt ttaactttct cttctcattc ctgttttcat 2280
tgatttccca catgtagtcc ttttgcctag gaagtctttg gggaaattaa ggatctttga 2340
agctctgaaa taggtgatca ggtagtggt gtctgtcagc tgtctaagag gttggaaaat 2400
gaactactca agatagtcac gaaaatactg aaagtttgat ttttctttcc atatttgaat 2460
taattttttc tgtttgactg gaaggggttt ttgtataact aaaacctcag cgcataaagg 2520
agatttaaaa ggagcacatg atttagtggg tgggccatga aactagagat gggatttggg 2580
ggtgaatttg tcaatatctg gattttaatc cagacatctc tgctaacgag ccttttgtaa 2640
gtcacttcag atacttttcc tcctttttac aaagagaggg ctggccttagt tatttgccaa 2700
agccccctcc aggcctgaat tccacaagta cgatttactg tagtgtctta tcactctttc 2760

```

```

atgtcacaat agcgtggagc attagagaaa agcctagact tttagttgat agccagttga 2820
aatatcattg atagaatttt agtttttagga aaaattgggt tgatttctag ctttattact 2880
attaggtatg tgagcttggg caaatcgctt aatctttgag tctagitttc tctcaaaatg 2940
agaacattag gctaaatgat ttccgagttt ccagctagtc ctagagttct atatttctac 3000
atagttgaat tattttatca tgctgttgct ggggaatatg actaaccctt ttgaagctac 3060
taattttatg tcgagcttta aagtccataa ttgttatctt cagaaaatat tatttgacct 3120
acagtatgtc caaatcaatt taataaaatc gctttataac aggaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180
aaaaaaaaa aaaaggccac atgtgctcga 3210

```

<210> 5

<211> 889

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00354-f

<400> 5

```

ggnnnnntnnn nnnnnnnnggt tttnnngccc gatctcgntc aaatggncct actgncattg 60
atcagctgaa ccanggctct gaagaccgcg tcaagaggcc ggtgggtgtat gtgaagggtg 120
cagatgccat taagctgatg aacatcgtea acaagcagaa agtggctcga gcaaggatcc 180
agcaccgccc tcctcgacaa ccactgaat actttgacat ggggattttc ctggctttct 240
tcgtcgtggt ctcttggtc tgcctcatcc tccttgtcaa aatcaagctg aagcagcgac 300
gcagtcagaa ttccatgaac aggctggctg tgcaggctct agagaagatg gaaaccagaa 360
agttcaactc caagagcaag gggcgccggg aggggagctg tggggccctg gacacactca 420
gcagcagctc cacgtccgac tgtgccatct gtctggagaa gtacattgat ggagangagc 480
tgcnggtcat cccctgtact cancggtttc acangaagt cgtggacccc tggctgctgc 540
aacaacacac ctgccccact gtcggcacia catcatagaa caaaaggga accaagcccc 600
gtgtntgttg agaccaacaa cctctcacti gtccgcaaca aaagggtgacc ctgccggtgc 660

```

```

antaccccgcg cgctgcacac gacaangcca tccaacctaa cctacaaggc aaacatggnc 720
tcccacggga aacccgtnac cttgctgacc atggncgggc acggggaaca aaacctctaa 780
tccccncaaa acccccgctt aaatccgnaa gttnccaacc ctccaacttg gncanaacct 840
ggccgctcaa cgctnccggt tgancaaccg ggctaataccc aaccancc 889

```

<210> 6

<211> 867

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00354-r1

<400> 6

```

ggngntttnt gngcgttttc ctntgnnac tanagaatcn agatggctct ggccccagtt 60
cccaatttcn aaantaagag ttcctcctga gctcaggctc ccgggctgct gctgtctgct 120
gagtgagatc tcggctcctgc agcctcagtg gcagtggtgc tggactcctg agtgtcctgg 180
agggcactan ggaagttggc cctgacagca ccgcctcct ccggagggca accaggccgc 240
agtagggcct aacctggcaa cacagagccc gctcctcttc ccgggttgct cccaagcccc 300
tgtggggccg tggggtatcc gggcctcgcg tccaaccca agagccgagg ctgtgggtcc 360
cttggcagtc cgaagggcaa ggccanatna cagtccacat cctctggaat gatggggatg 420
cgctggntca agtcccgggc cccggggtaa caaccgggcg gtggttcctc ggtgancgtg 480
tactgcacac tcaccgagta tcctcaatgt acaaccgctg cccctccgcc ccgcgggcca 540
actgcttctc ntcatanaac aacaaggcag acctcgtatt tcacccatct gtcctgggca 600
aatgggtccg gtgaaaggcg tncaaacct gggaacttcc tgactggggn tccccaaccc 660
ccnggcaaaa ccctcgtaaa gtggggccca agaanangtg ctgctgcaac tgtccggggc 720
taagcccggg tgggaaggct ggggtcnaac aacaaggaaa caanggaant cctgggcccc 780
cttcaagtcc tccttangtc anggggggnc caagaaaaac tcnagcccca nttttagggt 840

```

aanntatttg gcccttgtc aaggaag

867

<210> 7

<211> 854

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00424-f

<400> 7

gnngnnntnn	nnnggccngg	atcctcntnc	acgngncncc	tactggttgg	ncgaggacta	60
ctancgganc	gcggncgngt	gnggcgacga	ngctgacggc	ggccagcagg	aggatgattc	120
tggngnagga	naggatgatn	cggaggttca	gcaagaatgc	ctgcatnaat	tttccacccg	180
ggattatatc	atggaaccct	ccatcttcaa	cactctgaan	aggtattttc	aggcangagg	240
gtctccagag	aatgttatcc	agctcttanc	tgaaanctac	accgctgtgg	cccaaactgt	300
naacctgctg	gncgagtggc	tcattcagac	aggtgttgag	ccagtnchang	ttchangagac	360
tgtttgatgc	tggacttcac	cgtaaagctt	atttctgacg	canggtacca	gggggagatc	420
accagtgtgt	ccacagcatg	ccacncagct	agaagtgttc	tctagagtgc	tccngacctc	480
tctaactaca	attttacatg	nangagaaca	nnaccttgaa	aaaaatctcc	ctgaatttgc	540
caanatgggtg	tgccaccngg	agcacacatn	ctgtttgccc	aagccatgat	gtccgttctg	600
ggccaagang	acaagggggc	tccgctgttc	gcangattgc	caanaantt	aacnonttgc	660
ccacnaaaaa	gnccatgccc	caatcaantt	aaaataaccc	ttgggaaaaan	tgcncctaa	720
cccanggcct	gcaangttcn	cggggcaatn	ctgtcaaaan	gacccctnaa	cccngntgnn	780
aacnccntcc	cgtttaaana	nttntaaaaan	catggccccc	cccccggttt	nanttnncng	840
gttccaancc	ttcn					854



&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 870

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-00424-r1

&lt;400&gt; 8

```

ggntgnnnnn  nntgntggct  ttttttngc  tttggctttt  taaaaatttn  cttattactt  60
gttcttagca  anttaagaca  attacaataa  aacatcanac  taactgggtt  cttgtgatga  120
aaactgaggt  cagcttgga  aggagtccc  cgagtggagt  tcccancggn  ccgcggctga  180
cggccatgat  ctgtcctgan  gggtcntggg  agcccagngc  ctgncttgag  ggaaatgaac  240
actganaaca  ggatttggga  ncagtattgg  attgacagca  gataaaggac  tgtttgtaag  300
ggcagtttct  cactgaagct  gctaccattt  tcctttgtaa  agaagtcata  canctcctcc  360
cagcgggtgcc  catthttcaag  acgctgcca  aacctcttaa  aacagnttct  tgaaaggggt  420
ttccacaac  gggttctgga  atgttctgct  tcantcttgg  agggatgctc  caaattagnt  480
caccaagatg  aagttanatt  tgcaatgagc  tataaactcc  gtcacaaggt  catgctcncc  540
ttccgttttg  atggtacctg  cgaagctgtc  antcccaaga  tggggaagga  aanttgcacg  600
aantcagagg  gataangngg  agcaatggac  ttcaacaact  caantgnca  aatancnaat  660
gantgnaatg  tcagtgncca  actttccaaa  aaanttncgg  ngttantggc  nacnggantt  720
naaaancccc  caatnaanna  aggggnacca  ancctgtcca  anaanngtct  tcnttaaann  780
caagnngtnc  aannnttca  antggggng  gncaattntc  aaaaagntta  aaannnantn  840
naaggccttg  ggggncnaaa  nnntgntgnn  870

```

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 889

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00562-f

<400> 9

```
gngnnnnnnnn nggcnnnggat ctcgagcacg tggggcctac tgatctcggt tgctaccagt 60
ggtgaatcct atgtccctga tttctttaga ctgggagcag ctgcaacagg agtttaactt 120
tgtttcagat caagaattaa atagatccaa acgatttagg cttcttcac c tttagaagcca 180
agaggtgcca agaattccga aatataagca agttccagtc tatgaccgag aaattatgga 240
aaagggtattc caggactatg agaaacggtt acgaagacag aaatgtaata gaaaccaagg 300
aacacacaga caccatagg gccatagtag ccaagtacct ccagcagggt agagaatcag 360
tgataaatcg tttcttaatt gcaaaacaat attttcttct tgctgatatg atagtagaag 420
aagaagttcc caatatcagc attttgggcc taagcctttt cgagctggca agaacaaaag 480
cgaccactgc ggccaaggag aaaaggctcg aagaagggtga cagcccaaaa cctgtctgat 540
ggagacataa agctgctggt gaacattgtg cgagcttacg acattccagt gaggaagccg 600
gcagtgagca aattccagca gccgtcgang tcctcaagga tgttcagtga aaagcatgct 660
gcttccccaa gcacgtacag cccaaccac aatgctgact acccctcggg caagtttttag 720
tacgtccctt tgtanaagtc nctttcaacg aacaatttgc catacgacta cggctgaagg 780
nccaaaccct aactggnatg aagaactaga acttccattt agggcnctaa tggggattnt 840
agcacaacca ntctgaatca antgaaanat gttgggtcat tacantttg 889
```

<210> 10

<211> 891

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00562-r1

<400> 10

```
gngntgnnnn ntgtgggnntt ttttttnggc ttncagtttg aaaacagtgg cntaatttta 60
ttatttgcca ataatatgtt cttctgatgt gatgcatata atttaaaatt ttctcatatc 120
ctaagtgtag tttttacatg atagagaaag tacagtgaag aaaattacct gttgcgtata 180
agagaggcaa catagatcca aacagacaaa acatTTTTtg ggtatgggtg tatgtataca 240
gctaaagcaa attcaacatt aggaacatca atattatgta ctccagtact atacacagcg 300
tcaattaaag gcttcacttc agaataaggc atgtgaagag gaaatccaag agaacctgta 360
gtctcccagc tgtttttagca gttctgctct gtggtcctct tctacatctt ctctttgact 420
tttttctaac aagaggcaag aagtgcgcga gagtanaggt acaataccta ttccaccgag 480
tcagatggcg tggctccagt ccatgatTTT ttccttttagt aatttttcaa tcctgtcctg 540
tagctcanct gcagctgctt gtctgaacgc tggtaaatta actcctcang ctgaacactg 600
gnaanggcaa gatatggnan gnttcctgaa aagaaagatt ccanaacttg ggccctgggtga 660
catcaaaatt tatccttang gggngatcan atcgtggata ttaaaccaaa tattgtcang 720
acctattaac agccacantt ttcaaggac aaaatgttca aattgtccaa naaaaatgtc 780
cactgcaggg attccanatt aaataacgac ctigtctcaa gttngcaa at aggnattggg 840
ccncagggga aaacattgcc cacaaaaagc aagcctcnta cccanganan a 891
```

<210> 11

<211> 855

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00646-f

<400> 11

```
gnnnttttnn ngggcccn gn atcccgaana ctgtingcct actggaaaga tgggtgggagg 60
```

```

aggagaacat cgcggtggtt cgttgtggcg gcagcgagtt gaactttagg agagctgtgt 120
tctctgcaga ttctaagtat atcttctgtg tctctggaga ctttgttaaa gtttacagca 180
cagttacaga agagtgtgta cacatactgc atggacacag aaatctggtg actggaatcc 240
agcttaaccc caacaaccat ctacagctgt attcttgttc ccttgatggc acaattaaac 300
tgtgggacta tatagatggc atcttaataa agactttcat agttggatgt aaacttcatg 360
ccctctttac tcttgcccaa gctgaggatt ctgtctttgt tatagtgaat aaagaaaaac 420
caagatatat ttcagctggt ttcagtgaat ctgccaaaat cctcaagcca ggaagtagaa 480
gccaaaggagc tgtcctttgt tttggattac ataaaccagt cacccaagtg cattgccttt 540
ggaaacgaag gagtatatgt tgctgcaata cgggaanttt acttgccgt ttaatttttc 600
aaaaagaaaa caacatcaan ggttacttta acatcatcaa agaaataaga aacatgctaa 660
aaacaatttt acatgtgtan caagtcaacc aacggaagac tgaacnaac ctggtcacat 720
ggntngnaaa antcncctt tgggggaatt tttatgatga taagaaatat acnttcacat 780
ggttacaatt ggaccaanna aanggttaag gatttttggt tttcaattnc aagnaacaat 840
ctgccnaatg ggggc 855

```

<210> 12

<211> 860

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00646-r1

<400> 12

```

tggnnnnnnn nttntgngg ctttnnagc gctnntttnt nnantttttt ggnccagcaa 60
agtttggttaa aatttattat cttattttta gaacagaaat aacattaaaa tagatgtttt 120
tagaatatca acatacaatc aaaaacacaa agtccaagga tcctcccat ctccaaggct 180
taaagggcag ctatccagct gtagtctatt ttcttaaatt ttctcagttc tttttcttca 240

```

```

gattttgaca actgatgtat aatgtcttct cctaaacctg tgttacttgt atcctggact 300
ttttcggtaa aatcattttc ttcattctgaa tcttcacttt ctttttcttc ttccatatct 360
acatcttcag gaatttcctt agcactctta gtctcttttag acagcagcaa tgagttttaca 420
aacatggngc acaggaaagc agcagatggc aggacatggg ctggagtgtg aagaagctca 480
ctaattgcgg gtatgttttc tgtaaagggt anttgtacca agctcattct ccaaagtttc 540
gtttagtttt tcancctgct gttgcctgtg ttttcccaat atgaaataaa atgggggttgt 600
gggaagactt cctctgctaa caactgtttg cctgggtggg tgagtttttc ctccnggaga 660
ctttgttctg aangtcaata aactccggga ttttgtagg aagttaaaact gggatntatt 720
tancctcggg aaacctctga nggggaaggn tcangganat ctccntggga naaanactcc 780
ccanngggcc tttccccccg ggggaaaacc ctttganna nnaaagggcc ttggncccn 840
nggtttaaan nnaaanaaag

```

860

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 794

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-00823-f

&lt;400&gt; 13

```

atctcnagca ctgttgcct actggggaga ccgtccatcc agaggaaggc aagtttttgg 60
gctcgggcgg ctgagaagac cgcgcggggc tggagacagg tagcagtacg ggggcggggc 120
ttcatgccgg atgtgatagt ctgcagtcgt ttcggttggc ancctggcgg gtgggagatg 180
cggcggccac ctgctgcaaa gaaccgaagg gaaggtaga agtacgaagg cagttttggag 240
ctgggggctaa gcagctgtcg cacggtcaga tcatgggctc caccaagcac tggggcgaat 300
ggctcctgaa cttgaagggt gctccagccg gcgtctttgg tgtggccttt ctagccagag 360
tcgccctggt tttctatggc gtcttccagg accggaccct gcacgtgagg tatacggaca 420

```

```

tcgactacca ggtcttcacc gacgccgcgc gcttcgtcac ggaggggcgc tcgccttacc 480
tgagagccac gtaccgttac accccgctgc tgggttggct cctcactccc aacatctacc 540
tcaacgagct ccttggnaaa tttctcctca tcaactgcga actcctcaac gctttcctcc 600
ttataccgcc tgctgctgct gaaagggtt gggcgcccca agcnttttgc tactgtgtcc 660
ttttggcttc taanccctgc ctatggaata tcaaaccgcg taattcggct ccaatgtcgc 720
tccctgggcc tgaagggcct cactttatna anaaaaaacc ctcccntntt naccgtatcc 780
aagggtttcc cgng 794

```

<210> 14

<211> 740

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00823-r1

<400> 14

```

ttnnnnngcc tntntttttt tnnttttttt ttgcgactag gtctcaccan cttgccccag 60
gtgggtctag aactcctgaa ctcaagcgac cctccacact cagcctccca aagtgtgag 120
actacaggca agggccacca tacacagttt aagaatatit tttggatttt cacagctgtc 180
aggaaagctt tagaaagaaa agatgggtgt taaaagttaa gacacagctt aagacagaag 240
cattgtaaaa caggaacaaa tactggctta aacctgatgt ctctaactat attcctctat 300
tttaagaatg ttttagtata tgatagtttc atcagccttt ccattttcca atatgtgacc 360
tttattccca ccatgtccca aataaacgag tcctaggatt tcctanaagg tggacctcaa 420
ttattgtgtc ccttttataat ataaggnaaa cattgctttt aagttctgtt ggaacatggg 480
aactttcact agaatgctta gaatgttcag aaaaaatgtc ccaaagctct ctcccggncc 540
atacaagaca atcagaatgt nacacagtag caaagggtgt gggacataca ctagtcatat 600
ttgattcnen ctgtcaaggg gtctccttgn natgggaaat aatttgatca ggntgggaca 660

```

attgataaga aagaaagaac aaaccaagta accaaattaa caagaanggg ttccttnct 720  
 gaaactccan aaaaaaggn 740

<210> 15

<211> 816

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00903-f

<400> 15

tctcntngca ctgttngcct actggggtta ttgggcagaa gcctcccatt acggagcacg 60  
 aaagagtcca tgaaggtccc cgcgactccc ggactggaga aaacggctct tgcgatgggg 120  
 cgaagtccga gctgcggcgg gcgttggtcc gtgcaggga gtgggaatcg ttaggttcgt 180  
 tctggacccg ccgccccatg gccagggcgt ctgcctcagg tagcctgcct ccactcgta 240  
 tcgtgcccc gctgaggggc caaccgggg gcactgggag gagcagtggg agagaagtcg 300  
 aacgggcgggt cttcgctggg aggttcactg ctggccgagc ggaacttctg gagggacgcc 360  
 gtggtggccg acgccggcgg atgtgagcga ggactacgag gctgatgctg cggcctggag 420  
 gcggggggccc gcangtggcg gcccgatncc tcccgcgctg cagcgtctcc gggcggtggt 480  
 gctgcnggtg catcgcgagc gggaacaact cctccaagcc cgagactgcg cctacaccta 540  
 cagtcggctg tgcgactcat gaagacctga gtcctggctc gccatccggc ggnccctaacc 600  
 ccttcccaa angtgnecn actgcaactg canccttcca angggcggtt ctgcgaatng 660  
 gncctgggga aactctnnaa cccgtgctg ctacgcgcc catcggactn accgccaatt 720  
 cctggagggt gtcacnaaa atgcaacttc cnggtcttcg gccgggganc ccgccaaccc 780  
 ngggcctttt gtcccaaata nccganntgt nctttt 816

<210> 16

<211> 839

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-00903-r1

<400> 16

```
ggnnnnnnnnn nntgtggctt ttttttngcc tttttttttt ttgntgacag agtccttgctc 60
tgtcaccacag gctggagatgc tgtggctgga tctcagctca ctgcaagctc cgcctcccag 120
gttcacacca ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggc acccgccacc 180
acgcccggct aatTTTTTgt atTTTTtagtg gaaacagggt ttcaccgtgt tagccaggat 240
ggctcttgatc tcctgacctc atgatccgcc tgcctcggtc tcccaaagtg ctggattaca 300
ggcgtgagcc acctcgccca gccctaatac ttggattctt aagcccaggc tctttgtagc 360
ttattctcca gtatgctttc ctccaagctt ccagttctgg gcttccttaa tatgcaattc 420
caaatgtctg gatTTTccag ctagagatgg ggagctctta actttctggc tcctgggtccc 480
aggctcctta ggattcagga ctggttccca agcaggaaaa aaacggcagg tgccaacggg 540
gtcgtgggtg ttgcctgagg gcaagccaag cctgctgatt tcccancaag tagccctccg 600
ggctangtcc ccttcctcct aatgtgcttt gcaactgacc tgtctgggct ggagatgttc 660
caagctggan cggggggtcc aaactctcca aggctantga ggnaactgct gggcaaattt 720
cgtgggcctg gacctcctga caagcanctg gtaaggnaag gattggaaag gtaggtggtg 780
ctgggggata tactngaaac ccaattaatg gggganaaaa agggtttggg aacaacaaa 839
```

<210> 17

<211> 2198

<212> DNA

<213> Homo sapiens



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-02874

&lt;400&gt; 17

```
cctactggtc ttgtgtgggt gttttccagc acggaaaagt cgagataatt gccaatgata 60
agggaaaccg aaccactcca agctatgtcg cctttacgga cactgaacgg ttgatcggtg 120
atgccgcaaa gaatcaagtt gcaatgaacc ccaccaacac agtttttgat gccaaacgtc 180
tgattggacg cagatttgat gatgctgttg tccagtctga tatgaaacat tggcccttta 240
tggtggtgaa tgatgctggc aggcccaagg tccaagtaga atacaaggga gagacaaaaa 300
gcttctatcc agaggagggtg tcttctatgg ttctgacaaa gatgaaggaa attgcagaag 360
cctaccttgg gaagactggt accaatgctg tgggtcacagt gccagcttac ttaaatgact 420
ctcagcgtca ggctacaaaa gatgctggaa ctattgctgg tctcaatgta cttagaatta 480
ttaatgagcc aactgctgct gctattgctt acggccttaga caaaaagggt ggagcagaaa 540
gaaacgtgct catctttgac ctgggagggt gcacttttga tgtgtcaatc ctcactattg 600
aggatggaat ctttgagggtc aagtctacag ctgggagacac ccacttgggt ggagaagatt 660
ttgacaaccg aatgggtcaac cattttattg ctgagtttaa gcgcaagcat aagaaggaca 720
tcagtgagaa caagagagct gtaagacgcc tccgtactgc ttgtgaacgt gctaagcgta 780
ccctctcttc cagcaccag gccagtattg agatcgattc tctctatgaa ggaatcgact 840
tctataacct cattaccgt gcccgatttg aagaactgaa tgctgacctg ttccgtggca 900
ccctggaccc agtagagaaa gcccttcgag atgccaaact agacaagtca cagattcatg 960
atattgtcct ggttgggtgg tctactcgta tccccaatgc tcagaagctt ctccaagact 1020
tcttcaatgg aaaagaactg aataagagca tcaaccctga tgaagctgtt gcttatgggtg 1080
cagctgtcca ggcagccatc ttgtctggag acaagtctga gaatgttcaa gatttgctgc 1140
tcttgatgt cactcctctt tcccttggtg ttgaaactgc tgggtggagtc atgactgtcc 1200
tcatcaagcg taataccacc attcctacca agcagacaca gaccttcaat acctattctg 1260
acaaccagcc tgggtgtgctt attcaggttt atgaaggcga gcgtgccatg acaaaggata 1320
acaacctgct tggcaagttt gaactcacag gcatacctcc tgcaccccgga ggtgttcttc 1380
agattgaagt cacttttgac attgatgcca atggtatact caatgtctct gctgtggaca 1440
```

```

agagtacggg aaaagagaac aagattacta tcactaatga caagggccgt ttgagcaagg 1500
aagacattga acgtatgggtc caggaagctg agaagtacaa agctgaagat gagaagcaga 1560
gggacaagggt gtcattccaag aattcacttg agtcctatgc cttcaacatg aaagcaactg 1620
ttgaagatga gaaacttcaa ggcaagatta acgatgagga caaacagaag attctggaca 1680
agtgtaatga aattatcaac tggcttgata agaatcagac tgctgagaag gaagaatttg 1740
aacatcaaca gaaagagctg gagaaagttt gcaaccccat catcaccaag ctgtaccaga 1800
gtgcaggagg catgccagga ggaatgcctg ggggatttcc tgggtggtgga gctcctccct 1860
ctggtggtgc ttcttcaggg ccaccattg aagaggttga ttaagccaac caagtgtaga 1920
tgtagcattg ttccacacat ttaaaacatt tgaaggacct aaattcgtag caaattctgt 1980
ggcagtttta aaaagttaag ctgctatagt aagttactgg gcattctcaa tacttgaata 2040
tggaacatat gcacagggga aggaaataac attgcacttt ataaacactg tattgtaagt 2100
ggaaaatgca atgtcttaaa taaaactatt taaaattggc accataaaaa aaaaaaaaaa 2160
aaaaaaaaaa ggccacatgt gctcgagctg caggtcgc 2198

```

<210> 18

<211> 845

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03008-f

<400> 18

```

tcctcgagca cgttggccta ctggcctaata gtactttggg tgctctttgt gcctaaaatt 60
tttcatitag gtaagataat aacttctcag ttttgcttaa acacatttaa actgagtttt 120
tatcttttgc aacagaaaga atcttgactt aggtagctgt tttctttgga attcaaatgc 180
ctacatcatc tgaggcttgg tctcaatcag gtgaaatgca gcaacataac acaataaaat 240
taacttgtgt agaatgcctt ctgggggtcca gagccaggtg cttcctcaag gactgcctct 300

```

```

cagagcacaa  tggatgatgtg  gtactgactg  tggaagctga  gagcaaaact  ataactgtgc  360
cctgaatgca  catgctcaaa  ctgagcctct  ggttcgataa  gtgccagatg  ttttggaccc  420
tatgggaaca  ctgctgtgtt  cttatcattg  acagaaagaa  atgttcctca  cattattaag  480
gttcgatagt  attatttaag  gaagtaaata  cagtatatgt  atcaaatagt  aaaagttaag  540
aattttgggt  ggttttgagg  gaacaaagta  aaagcctgan  ggaaatgaag  ccagacttcc  600
tagtagtaaa  ttacaaagtt  acaatcctgc  ccatgggtcaa  ctgagaaggg  atcatccaac  660
aacgatggat  ctcttgagaa  actaaatacc  ttcgctaccc  aagntactcc  ttcantgggc  720
attaatgatt  gacaatacat  gtnnagtgtc  tgagttatca  tcactccata  attaaagttt  780
cctttgccct  cncctgactt  cgggaacttg  ncacatatta  ctcaaccttc  ccttgccana  840
ntttg                                             845

```

<210> 19

<211> 868

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03008-r1

<400> 19

```

gngntgnnnn  tgtggctttt  ttttttgtnt  tgttggtgtt  gttgttgaca  ttttaataagt  60
caatatatgt  gactacagga  cggaaactgt  aaaaagggtc  cacagctgga  aggtgaagat  120
attacacctg  gagtagtaag  gtgacaaata  cctgttgata  gactggtttc  ttgataagaa  180
tttattcatg  cctcctctac  ctttccattt  acttccgagt  ttttgaacct  cagcactgct  240
gacgttttaa  accagatgat  tccttgctgg  ggagtagggt  gggggccacc  agtgcattgt  300
agaatgtcca  agaaactgaa  catcctacta  cctctacaca  ctagatgcca  gtagcagccg  360
ccccacccta  ctcccatgaa  ttgggacaag  caaaaatgtt  cccagacatt  gcctgatgtc  420
tccatgaagg  tgggtgcagg  tgcaaaattg  tccttcgggt  gagaagaact  ggtttaactt  480

```

```

aagagaccaa atctcagtag tatattctga aaaagccata tgagttttgt tttcnctatc 540
cctgaatcac aaatgagagc caattttaat tgtgattata aaataaactg tgattttaat 600
tgtgattanc ctgcanaagt cactccgctg atctgtttac atggattaac tcattttaatc 660
ctacaagaag gaggtcaact gatcctcact ttaaaaaatga agaaattgaa gcttaaagag 720
ttgaagtgac ttcccaagnt caaaactagg ntanacacan cttttgtccg gatccnctcc 780
gtangantcc aaaaccttgc ttttaacaat cctgnngtgc tccctacatg catanatggt 840
taaaatnacc ccccgntnaa cntaanaa 868

```

<210> 20

<211> 2495

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03086

<400> 20

```

cactgttggc ctactggcta ctatcaggat cgtggctatt ttgaagagct gatcaccatg 60
ttggaagcag cactgggact tgagcgagct cacatgggaa tgtttactga attagctatt 120
ctatactcta aatttaagcc tcagaaaatg aggagagcacc tggagctggt ctggtctaga 180
gtgaatatcc ccaaggtgct aagagctgca gaacaagctc atctttgggc agaactggtg 240
tttttgtatg acaagtatga agaatatgat aatgccataa ttaccatgat gaatcatcca 300
actgatgcct ggaaagaagg gcaattcaaa gatatcatta ccaagggttg caatgtggaa 360
ctatactaca gagcaataca gttctactta gaattcaagc ctctgttggt aaatgatttg 420
ctgatgggtg tgtctccacg gttggatcac actcgtgcag tcaattatct cagcaagggt 480
aaacagctac cactgggtgaa accgtatttg cgttcagttc agaaccataa caacaaatct 540
gtgaatgaat cattgaacaa tctttttatt acagaagaag attatcaggc tctgcgaaca 600
tcaatagatg cttatgacaa ctttgacaat atctcgcttg ctcagcgttt ggaaaaacat 660

```

gaactcattg agttcaggag aattgctgct tatctcttca aaggcaacaa tcgctggaaa 720  
cagagtgtag agctgtgcaa gaaagacagc ctttacaagg atgcaatgca gtatgcttct 780  
gaatctaaag atactgaatt ggctgaagaa ctctgcagt ggtttttgca ggaagaaaaa 840  
agagagtgtc ttggagcttg tctgtttacc tgttacgac ttttaaggcc agatgtcgtc 900  
ctagaaactg catggaggca caatatcatg gattttgcc a tgccctatct catccaggtc 960  
atgaaggagt acttgacaaa ggtggataaa ttagatgctt cagaatcact gagaaaagaa 1020  
gaagaacaag ctacagagac acaaccatt gtttatggtc agccccagtt gatgctgaca 1080  
gcaggacca gtgttgccgt ccctcccag gcaccttttg gttatggta taccgcacca 1140  
ccgtatggac agccacagcc tggctttggg tacagcatgt gagatgaagc gctgacctg 1200  
tagtcaccta ttttcgtact gaaacatcgt ctttaccac ttctcagttt ataatggggg 1260  
aaaacaggca acgtgttctt gtaaccttta tttcatgaag gacttctttt tgtttctaac 1320  
tataaacttg gatcacctat gttaaacct tatttcacat tccacatcat ttagaattt 1380  
attttcgaag gggaatagtt tcaatgtttt attcacttgg gcttttttct tccccctct 1440  
ttctttaaag aactgctcaa tattcaatct gttgtgaaga acctgatttg cactctgtag 1500  
tgtttaaaaga aacaaagaaa ctctaataat gaatctctta aatttagtgt atgtaaag 1560  
cttacaata cgtattgtct aaatgcattt aaatctgttt tattcaaaga aaagctaaag 1620  
caaaaacact ggcatatgac catgcaagac tgtcagtgcc aacaaagaca acactaatca 1680  
gcacatcgta cactggattg cagtgcctcc cagattattg aaaaatgta cagacaactt 1740  
gcctgatttt taaatgagcg taaaaggccc tctaacctat gcaggtttcc ccattatgca 1800  
tatagaaaat gctagtatgt tttgctcact tcatatgtaa cagggtgccct tatgttgtgc 1860  
tgtatcctgt gctttttctg tgggaccatt ccattcagga gcaaagagca ccattgattcc 1920  
aatcttgtgt gtgtttacta acccttccct gaggtttgtg tatgttggat attgtgggtg 1980  
tttagatcac tgagtgtaca gaagagagaa attcaaacaa aatattgctg ttcttcagtt 2040  
ttgtttgtgg aatttgaaat tactcaaatt taaaataaat tactggactg tggaaataac 2100  
atagaattga agttttaatt aaataccact caaacgaaaa gaacagtagt ttttgtagtt 2160  
ttatatggga tactgaggca ttagggaggc atgaaaggaa gaggaatgag gattgagaca 2220  
tgtgaagaca ttgtgcatta tatcaatgtg cattcctgta gttcattaac aaggtacatg 2280  
caatagtcta aagaaccaga gtcactacta tagtggctta acatttaatc tgtctccaat 2340  
attttaacca agtgacaccg gggtttttat cgaagcattt cacttaaatg aacaaatcat 2400

ggctgttata ttaacttgaa ataaaatata tttaaactg taaaaaaaaa aaaaaaaagg 2460  
 ccacatgtgc tcgagctgca ggtcgcggcc gctag 2495

<210> 21

<211> 3589

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03267

<400> 21

gcctactgga ttcgccatca ttttgcacac tgcgaggggc tccgtgtgtg cgccctgtct 60  
 tgtctggcgg tcctcatccc ttccccacc ccctgccgcc actccgaccc gctcccaaag 120  
 tggcttcaca atagtcgggtc ctcgggcgggtg taggctgcgc accaggtcca cacttaagcg 180  
 aaatcaagga gacccccctt tactttctacc tttagggtttg gtgctcaatg cgaagctgct 240  
 gcaactcaga cacgcctaag tcaactcatg cagaaaaagg agaaaagttt tggatatacaa 300  
 atgctctcag tccagccaga caccaagcgg aaaggttgtg ctggctgcaa ccgaaagatc 360  
 aaggaccggt atcttctaaa ggcactggac aaatactggc atgaagactg cctgaagtgt 420  
 gcctgtgtgt actgtcgctt gggggagggtg ggctccaccc tgtacactaa agctaattctt 480  
 atcctttgtc gcagagacta tctgaggctc tttaggtgtaa cgggaaactg cgctgcctgt 540  
 agtaagctca tccctgcctt tgagatgggtg atgcgtgccca aggacaatgt ttaccacctg 600  
 gactgctttg catgtcagct ttgtaatcag agattttgtg ttggagacaa atttttccta 660  
 aagaataaca tgatcctttg ccagacggac tacgaggaag gtttaatgaa agaaggttat 720  
 gcaccccagg ttcgctgac tatcaacatc accccattaa gaatacagag cactacattc 780  
 ttttatcttt tttagctccac atgtacataa gaattgacac aggaacctac tgaatagcgt 840  
 agatatagga aggcaggatg gttatatgga ataaaaggcg gactgcatct gtatgtagtg 900  
 aaattgcccc agttcagagt tgaatgttta ttattaaaga aaaaagtaat gtacatatgg 960

ctggatTTTT ttgcttgcta ttcgtTTTTg tgtcacttgg catgagatgt ttatTTTtga 1020  
ctattgtata taatgtattg taatatTTga agcacaaatg taatacagtt ttattgtgtt 1080  
accatttgtg ttccatttgc ttctttgtat tgttgcattt agtacaatca gtgtTTtaaac 1140  
ttactgtata tttatgcttt ctgtatttac cagctatTTt aaatgagctg taactTTtcta 1200  
gtaaagaatt gaaaagcaaa tctcactaat gatacacaga tagataaagc aagtctatca 1260  
acattaaaaa tactaaaaaa taaagacaca cacagagcat tttagtga ca tccactactt 1320  
attgccgcta tgagtttagag tctatcagtg ttcttgttat aacccctat tttcaggggg 1380  
ttaaaaatca gctTTtaaaa aatacataaa aatttcatct taaagcactt tcattTTtata 1440  
ccaacgtgaa aagtgccatt tttagaataa cTTtaagct taacaggttt cTTTTtaata 1500  
tcctTTTTtt gtgtgctctt tacttacaca atggcttTgt tttgctTTTT cagccacacc 1560  
ccttatgtga actagtgcct ttgggtatca cgtaaaattt tttccaaagg gttactTTaa 1620  
aaatctgtta ccacaattat gagatgattt ttaagtga aattaaactt cttcttgtat 1680  
aaattctgcc cagatctctc cacaagagct gagggTTtca taactTTtat gcttaataaa 1740  
tgtatgacac tgaaaagatt tgagtgtgaa tctactgaaa tcactataat gcacattgaa 1800  
gctatgatgg tatttgagta gtgaggTTac ttttgatcgg agcaacataa tgctcataga 1860  
atcttctaga agaagagaaa caaagggtt gataaaatgc tgagaactag tgattatata 1920  
ttttctgtta tttacctgac atttatTTta atgttcaaaa agtaaacact ttaagTTtga 1980  
tgtgtTTtac tctctcattg tTTtaagtaa ttgccaaactc agaatacatc attcttaggc 2040  
tgaaattTgt cTTTccattt tTTaaggTga aatagtacta cttacgtga tagcatacaa 2100  
agaagaaagc tctagaaaga gaaattatgg agaattgatta tTTaaattac aattaaggaa 2160  
atgagaatat gatccctct tccgagttgc ccacaaactt gcttctTTgc ttttgctccc 2220  
tgtaatagaa ctactTTtca acaaatctaa tTTtgacagg caccgttaac catatTTtca 2280  
ctacagcaaa cttagtgtca tgggtTTtct tTTtctTgt tTTttctTg atcactTgta 2340  
taggaaacaa catTTTccag tgttatTTgc atatataTTt tgtccttcca atatatgcat 2400  
tacagatgaa aattaaatgt tatacctgaa ttcttgggtt ggggccaaaa tattaagctg 2460  
aaaataatgc tgggtgtggat ttgtTTtaaa acaaagcttt attatgaaca tgcattgtgaa 2520  
tctggatatt gcctcttatt tTTaagaaaa tggttctgtg aaaagtgaat gatattgtatt 2580  
tttccaaatg cttcatgggt aggagtcttc aagttccatg ttccccagat ttgagatata 2640  
ctaaagaaag aaattcaaaa gtagctatTTt ggggcccaaaa aaaataacta ttatTTtagc 2700

```

cttagagcct tacacttggt tcatgaagag aaaggacttg cataacccaaa ataaacaaag 2760
caagacaaat taaaaatatg tgggggagag atcagtgaag agtggttttc ttaatgcagc 2820
cctgctggtc ccattaaca attgcttgaa attcacatgg atgtaaaatt ataattgtca 2880
ggatcttatt cagatgatct ttttaaggttt aactggtttt gcttttgttt atctatatgt 2940
caaaatactt gtaaattggg aacaaacttc tctcagcttc ttgaagttgt tcaactatcc 3000
ttgccactgg aagaccaaac aagggttttca ctgctttttc ttttacataa tatgctgaga 3060
attatttctt atgcttttta ctacaaacaa aattactcac ctggattaaa gattaaggcc 3120
ttaatctggt tagattatct ttaatctcca tgaaatcgtg aaataagaca agaatagtgt 3180
ttcagctgta ggccatttta cagctaattg ccataaatt gtagcattta ttgacctgaa 3240
gtactaagct aattgtcttg actactcaaa gccctgaat tgttgtcaac tttccccttt 3300
gtgttgtgta gccctaacgt catttagctt gttgtctgat gcctccagta ggacacctcc 3360
gatggagctt tgatttctga gcagcgaaag ctcccttcct aagatgcac tcgcataggc 3420
tgcctatgat gaaggaccgt gcacctccac tccaacagag tgctgagttt aaaagttgac 3480
ctgtgtttgt aatttcactt tcatcttgct taataaatat ctgctggatt ctttcaaaaa 3540
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaggcc acatgtgctc gagctgcag 3589

```

<210> 22

<211> 767

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03599-f

<400> 22

```

actggtttga tgtttctact gctacggaat gtattttaaa cacatatcgt ttctttttct 60
tggaantaa gttgattagg accacagatt tggtttagnn aggtaatat ttgaaatac 120
tacaaggttt agacagtcca tgaaatcgac ctgtttaata attaccatc ctgaaagtcc 180

```



```

agaattaataa  tatggaagca  agaactatat  aattgattag  gatgcttggt  aggttttttt  240
cattgttcaa  atattcattg  cacagtggat  tgttttgatt  agttagtatg  cttttttttt  300
aattaattca  gtcttctgtt  aatttttaag  ttttggttag  tgccacaagg  aatttaactt  360
tttgatttgt  ataatagaaa  actgaactag  gaattgtag  cgggggtttg  aaggatgtgt  420
actttccttc  aaaataaagt  ggtagatttt  caaaatttta  cactagtcag  ttctttatat  480
tctaagttaa  atgtaagttt  gtaaaattat  tttgggtttc  ttctacaaag  gaaaaaattg  540
gatttatata  tataagggtg  ctgcataatg  atttcatttt  gataatgtgc  anaatggcct  600
cataagctca  cagaaggtaa  aaaaaannnn  nnnnnnagga  aaaatcagga  tttcactggg  660
ttaaagaaa  tctcantttt  aatttttgaa  tntaaaaggg  gatttgggat  ttgtgaccat  720
ttntttttcc  aaaaaacacc  cattctttag  naatgggnnt  gaattaa  767

```

<210> 23

<211> 767

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03599-r1

<400> 23

```

cctttgagtt  tcnttataac  ttctgttaca  aatcacttat  ctataaaata  atgggttaacn  60
tttactcctt  aattcacaaa  aagatcacaa  anngcaagat  ctttcccaag  aaaaccttac  120
tgtaaaccac  gacattccca  ctatttagac  taggttttaa  ctcaaagggt  aagaactcaa  180
aggttgagaa  agacaaactg  gagcatttgt  cttttattta  ccagttgcat  accttaattc  240
tgcagatgga  taatctgggt  gagataagca  ttgccatctc  tcaattttta  caaaacaaaa  300
agctaccaac  aagaagttaa  tgggtgaagaa  aaatttgtct  caaaaataac  acanttgaga  360
aatagctttg  tattaagtgc  agtacttata  acatccctga  tgtcaaattg  acaaaattta  420
gctttagggt  actaaagcat  gtttaccctt  ttgaagaaac  atgtattgct  aggtcagcca  480

```

```

tctacttca ctggaaataa cgttaaactt gtagactggt caaatggcca atcaaaatga 540
ctaagaaaca ttatcgggng gttttttggt tggttgggtt ttcattccttt ctcttttcctt 600
tcgggtcaaaa attcagttcc catcctaaac caaactctnt gncctnttgc angggnttan 660
aaaagttgcc ntttgncact nttgaacctt naaganggat ttgcntggta ttgaataaga 720
atccggagna tattntaatn gggtttnaaa attttccccc taacctn 767

```

<210> 24

<211> 802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03627-f

<400> 24

```

gnngnngnnn gttingggcg gnttnnnntt tggaattcct tnagcactgt tggectactg 60
gaatacattt tttctttgtc ttttgaagac atggtttcca actgtgctca gatgcgagat 120
aggaagtctg tggcttttat aagtaatagt aatggctctc agcagatgct tgtgttgttt 180
ttagagagta tcatcttaaa tacaattatc gaaattaatg taaaattatg gtactgcctt 240
cattcctaaa aagatacatg agaaatgtcc tgcaaactctc ctgaaaattt atgactttga 300
tggagggtata ccctcacctt ctgatttggtt ggcattcaaa agtttttaaag acagagttag 360
caacagataa gcacttttga agtagactgg tattgtagca tagtaaaaat aattttacat 420
gatggatgat ttgtgaatgt ttatcttgaa cctctggaag aagaggaata gaataattaa 480
cttataatta gccaccagta ttaagagggt ggagactggg gagggacagg tgagtaaact 540
gatagagggt caagtgggtt aagaaaatgt caacatggga gaatttncta aattaagtgg 600
aattagactt gncttgccaa tcttttgagt gnattaatgn gctagaatat gataatcaac 660
aaccaaaaag ggaatatatg ccagttgaca aaantttcaa aaatgnattc ctaactgtag 720
ttincaactgg ttaaatacctt tangatttag ntaaaatcct tgggattaag nccatcttna 780

```

aaaggaactt aaaatntgat tt

802

<210> 25

<211> 795

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03627-r1

<400> 25

```

gaggggngnn cttgtggcct tttttttttg ntttanggta aggtctcact ctgttgccta 60
ggctggaatg cagtggcaca accatggctc actgcagcca tgacctcctg ggctccagtg 120
agcctcctgc ctctcagcct cccaagtagc caagactata cacacatgcc ataaagcctg 180
gctaattttc ttattttttc gtagagatgg ggtcttgcta ttgccccaga tggctcttgaa 240
ctcctggcct caagtgattc tcccagcttg gttccccaaa gtgctagaat tataggcgtg 300
agccactgta ccttgcctac aaccaaattt gagtaacaga ttatatattgt gaaactgttt 360
agtatacatg gcttccatgt aacattttat ttgggggaaag aatgtttcat tgcttaaaaa 420
agctcataaa tcacgaatgc atgtagtta tcattttata ggggtacaata tcagaaaaag 480
aaatctcctt ttgcaccaag aatgggttca aaccaacact tttgcactct tatttagaat 540
agattaatac ttgtaagcan gaaatagtac ctcttntggg caacagntat gggaaacctt 600
ctnctttgaa atgncaattc ttaagaacca anccaaaaca ncttnttact ttngggccat 660
tgganttaga atctgnttca ttnatccata atagttctan ttttttggn tggnccttta 720
acactttgnt ccaaanttng gngganctng ctggccttnn aaagctgaan nngttncan 780
tananttttc cgttnn

```

795

<210> 26

<211> 804

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03630-f

<400> 26

```
nngnnnnnagn  nngttngngn  ngnnnnnnnnt  ttggantcct  tgncaactggt  ggcctactgg  60
tatgtatgta  gcaaacctgc  acattctgca  catgtacccc  agaatgtttt  ttaaaaaata  120
aaatactttt  aaaaagagag  aattgttata  ataattttaa  acttcctctg  ctttcccttg  180
cctgaaaatt  ggagataatg  atatttcctg  ttaatatacc  tcttgaggat  tagaaaaaaa  240
gttatatttg  tcatcatgat  tgttgtgatc  aaaaccatag  tcaatctcaa  ccagttactg  300
aatgctcttg  attttggcta  ttagacttta  atgagtaaata  atgaacataa  agagtcattc  360
agaaaaggca  ttctgctctc  cctatccttt  ccttcctctc  accctctttt  cttttaaatc  420
actaagaatc  actccattcc  cagtgttttt  gccagcagtc  atttcatagg  aggcaaatat  480
tacttttaag  cagtatatgc  ctgaccttta  aaaaaatggg  agatatatgt  ttggcaactt  540
aaggtaacag  aatactaagt  actggattgn  cagtcaaata  atgaagtcca  tattctgggt  600
taacatcttt  aagttgncat  tgcagtcatt  taatatcatt  cattaaaagn  atactaatta  660
catttcaggg  gcactatata  tggaaaatca  gaatncaaata  ataagggtaa  ttttttcctc  720
atgcaaaaagg  gaaaaccnca  aanccttttna  atgggatcnt  taataattaa  aaaggacnt  780
ttcattacta  ggagaaaaag  gttt  804
```

<210> 27

<211> 766

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-03630-r1

&lt;400&gt; 27

```

gagnggnnnn nnctttgtgg cctttttttt tttnttttga aatggatttt tgctcttggt 60
gccagagctg gagtgcaatg gtgtgatctt ggctcaccac cacctccgct tccctgggtc 120
aagacattct cctgctgcag cctcctgagt agctgggatt acaggcatgc accaccatgc 180
ctagccaatt ttgtatttct tgtagagatg gggtttctcc acgttggtca agctggtctc 240
gaactcccaa cctcaggtga tccgcccacc tcggcctccc aaagtgctgg gattacaggc 300
atgagccacc gcgcctggcc catttggtct ttttgtagtc ttgatttttag attgcatata 360
gaagagagac caaactgcat agaaaagggc ctttcacaaa agaaagaaaa tctgcacttg 420
catttctctg gctcaatgtc ctttctctc aaagcattct ccttctctc ctacctctt 480
tcagaacaaa ccaatttttc cttcatctct acttntggta cccagctnac tttccaaatc 540
ctagacacgt tatctaagtt atgaagcttg atgtcatccc aagaacttta ttagcccatg 600
ctccaaaaaa tgggggatct tgcanggagg aagcaagtaa cacattgaaa ggcacattgc 660
cccaanggaa aagccagacc ttgacagaga cacntgaacg ttgggtcaagg aagctaggag 720
tctggnctaa tgggtgaaaaa tggaacngga ggctactaaa tgggca 766

```

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 751

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-03637-f

&lt;400&gt; 28

```

gcctactgga tattggggat tcatatgctt atgcagaacc ccaaatccta tctttctctg 60

```

```

tggtcactct tttggctgta cccatgtttt caccataacc ttttcgtggc aatgtgtaat 120
aatctttggc tagtctatgg tgttgtatac ttgcacggtc atgtaggaca cgtacctcca 180
tttcttttcta tgtgtctctc tcttctgcct cttttttatc acattgtcat tatatagaga 240
gagtattata tcctggaata atttatttaa tgaaggggaa gttcttttaa taatcctagt 300
gcttgcaagg tttccccttt aacttttatt tacttttact ttgaagaact aacagtagaa 360
ccttttattg ttccaacata ataggatttt tttctatttt ccattgagct ttttgtgttt 420
gtttatttaa tattgntctt taataacttt ccacaaccg ttatatcttt atgggtaatt 480
atcttctcac ttattttata attttggatt ttganatcat ttttaagtga gggttttcaa 540
gtgggggaatc tatgtggcat ttggaagatg tgtccttcca gagtttggtt ttggtttttg 600
ggntgggtggt ggnttttttc tggggatcct ggtgacctca atggttccaa tatatatttg 660
aatgctcaac ctgagtaagg aggcctatgg ngacaaatnt aagangaggc ntggtttnc 720
catccctatg acngccaaaa tcccaatttt n 751

```

<210> 29

<211> 749

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03637-r1

<400> 29

```

gagacagggt ctcatatgt caccagggt ggagtgtagt gcaatcacag ctactgcag 60
cctcgacctc ctgggctcaa gtgatcctnc cacctcagcc tcttgagtgg ctgggggcat 120
agggtcatgc caccacacct ggctagttaa tttttcattt ttgacagaga tggggctctca 180
ttatcttgcc caggctggta ttgaatttct gggctcaagc aatcttcctg cctcagcctc 240
ctgaagtgct ggaattacag gtgtgagcca ctgtgccag ccaatttttt gctttttaaa 300
aatctgattt gctcattggt gtatctccag tgtgcagaac agtgcctggc acagaaaagc 360

```

```

agcctgataa atatttatgg aatgaatgaa tgtctaaagt agtcactgaa attaattata 420
ttctcatttt tataatctcat tcatcaatat catctcttaa acatcaaaag aaacgatgtc 480
caatagggttt agctgctttt attaaagcct ttttaagttga tatagaacat gnattatgac 540
taggttttaaa tcaatcttct tataaaatnt anccagatgc tnttaaaatt aatcatgtca 600
cttttaaagt tccaatccat tgaaaaagtt tggaaaatta aaggctctct ttatccaaaa 660
ggtactcaac agtaagccaa tnccatant ngggctataa cctaccgac ttttttaaac 720
ggcntttttt aacnttttgg atttaaaaa 749

```

<210> 30

<211> 735

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03742-f

<400> 30

```

cactgttggc ctactgggaa gaaacctaga actatgaatc ttagaatgga agtcaagatg 60
aaaaggcaaa agaaaggatt cttgcatatt cttggatggt tcaaatgtag gggttttgaa 120
tattcctcta ttgattgat ttcaacgtac gaatctgctc ttggaaagag agagattcct 180
gtgtgtttac aggacatata aatgtgctcc aaaggactga actaacatgc ctggaagtag 240
acatatggaa tgaatattgt catttagtgc agttatcatg gaaagttata tcattttctt 300
gtaatattac aacagctcaa aatgtgtttg gaactctttt ttggaggtgc ctttacagaa 360
tcagcaatac attcaaataca gtgtgtgatt ttttttttcc ctttttgagg aggcatattga 420
gttttcagaa acagcctaca gtaatttact gttaattcta gtgactacag tgggtaataca 480
cacatttttag ctgtttggga tcaaaagcag acttagatatt aaaaaatact aaaaaataatt 540
ttctcatgtg gttcataaag cacatggaat tgggttaatg ntttaatgtc aaactttatg 600
tgagccagan gatgaacctt ttggaagcat aaatgcaaat agcaagaagt tttctctcat 660

```

ttctnecatct gaaactgctc atcatgtatc ctcanaatat tancatgcac gtnggactct 720  
tctnaaancc ggggc 735

<210> 31

<211> 735

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03742-r1

<400> 31

tnccttttg agatggcgtc tcgctctgtc gcccaggctg gagtgcagtg gccgtgatct 60  
cggctcactg caagctccac ctcttggtt caccgccattc tcccgcttca gcctcccgag 120  
taactgggac tataggtgcc caccaccacg cccggctaata tttgtttttc tatttgtagt 180  
agagacaggg ttccacagta gagccaggat ggtctcgatc tcctgacctc gtgattcgcc 240  
tgccccggcc tcccaaagtg ctgggattac aggcgtagc caccacgcc tgccacattg 300  
ttactttcca ttgaaactaa ataccaaaag agagggttcat agaggccttc agtgtagttt 360  
agtaatgaca gtttactgcc ttttgctttt ggaaagaaga aaatatacat agttcacaga 420  
gctctgcctt caaaggcaca tggagaatgg gagttagcct gtggcattac cttgggaact 480  
ttagtgatag ccacctacaa tttaaaatta tgtaaaattc gtgtcagaaa tgcagctctg 540  
taaaacttac ttctacatag agaaaaaata ataatgcac tggtttttat taataccttc 600  
ctgaaaaaca ccaggagaaa aaaagcncag gaaaatcaac tcctgattcc atgaagctct 660  
ctaaacangt cttgagatan gnaaagctta ccctcctttt cnaacaggng ttccaaaagg 720  
ctncctgata ttatn 735

<210> 32



<211> 738

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03761-f

<400> 32

```
ctactggnat  gaaaaggatg  agcaaggaga  aatgccccaa  aggagactga  cccggcgcgg  60
tgctggcggg  agcgctcaag  ggcagcggat  ttgttggtgt  tgctgttttc  ctttggtgggt  120
gtttggtgct  tgatttccag  aaactctcca  gcgacttgga  cttcttcttt  tttttttttt  180
ctttttagat  agaagtgact  gtgtgggttg  tctctgaggt  atttggggga  ctctgtattt  240
gctcgtttac  gtgttggaag  aaccaagtgg  ctttgggggt  tcgccctatc  ccactccctc  300
tctttcctgc  tccattgggt  ccttaagaaa  tgctatatatt  tgtgagtgca  agctggcttg  360
gggagccctc  tcttggtgta  atgtcccca  tgtttctgaa  aagtgctgta  agtttaagtc  420
ccctcacccc  cagcactgcc  caaacagggg  ccaagtgcgc  cccaattcca  agaatgaagg  480
cagagcgaca  acagtgcgga  cccccggct  gctagcccac  ggtgaacccg  gcgggggttg  540
ccaccagttg  cgaaagcccc  ctttctnaag  gagcacgcgg  acctcggtgg  agatctncaa  600
tgangettaa  aggaacccaa  ggcctcggcc  ggggttgggg  ttggcctcan  tgcatgggac  660
ccctggtnnt  ttccctgaag  gctggctcgc  gtggccggcn  cgggtggtgg  gccttccggt  720
tcttgcccna  ggaccaat                                     738
```

<210> 33

<211> 785

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03761-r1

<400> 33

```
gnntgnnnnn nttttgtggc ctttatttga atcccttttn ttttttcttt tttttttttt 60
tttttttttt ttttttttag ggccagcgtt tgggctccat ttgatcaggn cagcnnnttat 120
tagtaggaag cngnaacatt tacaactggt cctngggcag gaaccgggag ggccaccacc 180
cgcgggccgcc cagcgagagg cagccttnag gggananagc agcgcggtcca atgcncgtng 240
gacaaacccc aaccgcggcg agggcctggg ctcttttaag cctcactgga natctncacc 300
gaggncccgc gtgctccctn aggaaagggg gctttngcaa ctggngggca accccgcccgg 360
gctttaccgn gggctnnan cccgggtgtc cncactgttg tcgctntgcc ttcattnttg 420
gaattggggc gcacttggcc cctgtttggg cagtgcctng ggtgagggga ctaaactaca 480
gcacttttca aaaacatggg ggacatttac acaagagagg gctccccaag ccagcttgna 540
ctnacaaaat atagcatttn ttaaggaacc aatggagcng gaaagaaagg gantgggata 600
tgggcgaaac cccaaagccc ttgggttttt caacacgtna acnagcnaat tcagattccc 660
caaatcctta nagaccaacc cacagtnnct tttttttaaa aagaaaaaan nnanggaana 720
atncaaatac cttggaaagt ttgggaatc aacccccaaa nccnnnnang gaaaaccggn 780
ccccc 785
```

<210> 34

<211> 743

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03784-f

<400> 34

```
cctactgtga agaagatgaa gaagaagtgt ataaaatggc tgggtgtgatg gccagtggtg 60
```

```

ggggcctgga atgcatgctt aacagactcg cagggatcag agatttcaag cagggacgcc 120
accttctaac agtgctactg atattgttca gttactgcgt gaagggtgaaa gtcaaccggc 180
agcaactggt caaactggaa atgaacacct tgaacgtcat gctggggacc ctaaacctgg 240
cccttgtagc tgaacaagaa agcaaggaca gcgggggtgc agctgtggct gagcagggtgc 300
ttagcatcat ggagatcatt ctagatgagt ccaatgctga gcccctgagt gaggacaagg 360
gcaacctcct cctgacaggt gacaaggatc aactgggtgat gctcttggac canatcaaca 420
gcacctttgt tcgctccaac ccagtggtgc tccagggcct gcttcgcata atcccgtaac 480
tttcctttgg agagggtggag aaaatgcaca tcttggtgga gcgattcaaa ccatactgna 540
actttgataa atatgatgaa gatcacaagt ggtgatgata aaagtcttnc tggactgctt 600
ctgtaaaata gctgctggca tcaagaacaa cggcaatggg caccaacttg aaggatctga 660
ttcttcaaaa ggggatcanc cagaatgcct tggctacatg aaaagcacat ccttacgcca 720
agaatttgga tccgacatnt gga 743

```

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 778

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-03784-r1

&lt;400&gt; 35

```

gnngnggnnn nnttggtggc cttttttgan nnccnttttt ttttttcaat gtgtgttaag 60
tcacttgttt atttctcaag atgtgcacac tcaagtatga agctggccgg gacaactcat 120
ggctcctagg tatgtacagg ccctttgatg gcttgggtta cagacaacct catagctggg 180
gcaccacaca cacgagataa aacaggaagc ctaaaaaccc caagccacac caagaaaaat 240
gagagagggg agggcggggg aacaatgcag catcccgcgg agggaaactta atgcacaagg 300
agggagaaca gaggggtggaa ggcaagccag cttcgtcttc gccgccgcag ctgctgtgtg 360

```

```

gtggtcaggg gactgagttc aacaggtcct tcaggaagct ctctggatcg gtgattttctg 420
ataaaagacc ggccacatcg aggaactctg agaaggtctc cactggcatg aactcctcct 480
ggaagggtttt cagggctttg tcggcagctt cgtanatggg catgtcgttg tggcggatgt 540
actcagcgag agagcaggac cagcctcctn tgngttactg gtangcacct tcttaaacad 600
gtgnaaatga gatcgacgag gnccaaaaga gaagggaaga acggtaacgg aatagnccct 660
cattgcttat ctgncaacct ggnggggttca cctggagcca ttgccagcc tnnnanggca 720
ccaacagctt ccgaagattt ccaacctggg gntttcattg ttangggcaa gatttaag 778

```

<210> 36

<211> 814

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03843-f

<400> 36

```

gngngngnnn ggtnnnntt tgaattcctn tgcaactgtt gcctactgga cgaaaaacat 60
attaaaacaa acccagaaga actgagagag attgtgacat ctatacttga agaatacaca 120
agtcaagaaa attggtatth ggttacctgt cttgaaactg aggaaatggg agaggagctg 180
atgatggagc acccaggcct ccaagccatc acgtctggtg aacacacctg ccaagttaca 240
tcttttctag cctttctcaa gccaaagtcct actatttgct ccatgaacag taacatctgg 300
caaatatgca ttcagttgga aggaattggc cagtttgcat atgcactagg aaaagacttc 360
tgtttgctct tgatgtcagc cctttatcca gtactggaga aggctggaga ccaaacccta 420
ctcattagtc aggtggctac cagcaccatg atggacgttt gccgtgcttg tggctacgac 480
tccctgcagc acctgatcaa tcaaaattca gactatttaa gtgaatggna tctctttaaa 540
tctgcgtcat ctggctctgc atcctcatac cccaaaggtc tgggaagtca tgctgcggaa 600
ctcagatgct acctgcttcc tttgggtggc gatgtgggtc aagatgtctt tggccacctt 660

```

ggccaatttt acgatagaga ctgcttcctt tgcagcgtct gcatgctctg atggcacatt 720  
 anccaatggg tccaacacag taatcttngg cacctcaana gcaaagttag gagaanaggg 780  
 aagcnnttga accaagacca canntnttgg gaaa 814

<210> 37

<211> 811

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03843-r1

<400> 37

gnggngnggn gnttnnnntg ngtaggccttt ttttttttcc tttttttact tttcatccaa 60  
 gaagtgtcctt tatttccggtt tgtttctcaa agatcagggtt aggtaaaaca aattagttcc 120  
 atctcattat ttgaagacag ggaggtgtat gcagatggag gggaactgac ctcttgtgtg 180  
 tgttgttgtg tggcctgtga gggagctggg gctatagaga tggtaggcta aggggttaaa 240  
 cccttagagc caccagacaa tgtcacttga aaacacaagg tatgaaatat aaataatagt 300  
 cagctacttt ccttcaatcc atttctaagc agtttgtgtga tcgatcaatt tataaatcga 360  
 ttggctaact aattcacctt ctctgctgcc gctgcaccgc ctatggccgg ggtgggggtca 420  
 gccagcttc tggctggcag taggggaggg atcgggtggcc tctgtggtgg gggagcaggg 480  
 tcaactgcagc tccttgagca gctggagcac gttggtcgtg taggggttct gctgccgctg 540  
 gccggtgcag ctgcacaggg tggaagctgg ggtggggagg tgtgaactgc acggggcagt 600  
 aaagctcgtc angaggacca ggtggagtct ggggtccaccn tcatcaaagt gganggaaga 660  
 cgctctggca acctcttgna attcacgggc tggttgacac ttgggggaaat aagcagctta 720  
 accncttatt aggcaacctt acctaggnc aaccttnaca aangggggccc agncctntaa 780  
 aaaagcannt tgaccttgaa ggccacnnnn c 811

<210> 38

<211> 816

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03844-f

<400> 38

```
gngnggggng gttnnntntg antcctttgc actgttggcc tactggcgct catcagctac 60
gtgtccctga aaaaggagaa catcttcacc actcccaagt acgccagccc gggggccgcc 120
ccgaatgtac atgttccacg cgggattccg gtgagtgcgg gcctctgtgt tagtgccctc 180
gggaatttgg ttgatgggtt gtttggggaa gggaaggcgt gggggagggg tgttttggcc 240
tctccgagac tctttgggcc agataactgc gcggtccttc cactcctctc tctaattctc 300
ccttccccct ccctgttatt ttttttttaa cccaaagccc ctagaagccg ctgtccaaat 360
cgatgtgatt gcatttctcg tattcttcct cagcatccct tccctcattt cagaaatggg 420
ggttggggga ggctttcagg aggggtgaggg tggagggaaa gacggtgtgt ttgttcggga 480
gggggcccgc gagcagagat ggacaggcgt gaggggagcg ccctccccgc gccctgtccg 540
aaacttcgcg gcccgggccg gggccggtgc tggcggntta atggcgcaag cgccagattc 600
cctngcgccc tcttcnttac tccccacgcc tatcaaagga cacgcnngtt tattctcang 660
aagcccctgg gccgttctct tttngacctt tccccgnccg caacgcccc acancttttc 720
gggaattttt gnaatttccc cgncccttgc ggnaaccaac cccnaaggg ccgccaccct 780
ngccaggnen gantaccgnt tcnnttggc cggccn 816
```

<210> 39

<211> 820

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03844-r1

<400> 39

```
gnggngnggn  ggnttnnnntt  tnngtggcct  ttntanttt  tcntttattg  aaattggtcc  60
tgatatgtcc  tttttatgag  aggacactac  acacacagga  gaagtttcct  gatcattgct  120
ttgtgcagtc  atgccaagaa  aacaatgcag  atacacctga  tggtagagggt  ggggcgtata  180
gatgtttgtt  gttttatgatg  tttttgtttg  cttgtttttg  ttttgttttg  ttttgagctc  240
ttgaattctt  aaaagcacct  tttggatctt  ttcctcctat  cctacctttg  atgtaaaaac  300
gctgtccgat  taaatgtcca  cttagaaggt  ttctcttgga  gttcctgggt  gagagaattc  360
gtaatgggca  cgaatgacgg  gtctagaaac  ttcagcgcaa  attgtgacct  ggagaggagc  420
atgagcacag  acaagcgtgc  tggcctcagc  tcggggaagc  cgaggtagcc  attaaagtgc  480
agcggctggg  gcgagggcgg  ctggtacgcg  tgcggctccg  ttccgtcccg  gaccctntc  540
atttgggtcca  ccctntggtc  cacacacacc  cgagagaaaa  aaagaaaact  agggaacccc  600
atctgcattg  ccatcccttc  gggtgccgga  gagaccataa  aatggncgc  atgcgganaa  660
canggcgcac  gccggggcgc  aaggcttgaa  cccgcggcgc  tncnagacca  gggaataaca  720
ccgnggacag  gggncggccc  ggcagcctga  nccgttaagc  ctttnagccc  atanaatggt  780
ttttgganaa  aggcananga  aaccgganac  ccaaggaaag  820
```

<210> 40

<211> 717

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03846-f

&lt;400&gt; 40

```
ggcactgcng gcctactggt tgagaagtat cgagcacagc ttgataccaa aactgactcc 60
actggaaccc attctctgta cacaacatac aaagattatg aaattatggt ccatgtttct 120
accatgctgc catacacacc caacaacaaa caacagctcc tgaggaagcg gcacattgga 180
aatgatatcg taacaattgt tttccaagag cctggagcac agccattcag cccaaaaaac 240
atccgatccc acttccagca cgttttcgtc atcgtcaggg tgcacaatcc gtgctctgac 300
agtgtctggt atagtgtggc tgttaccagg tccagagatg tgccttcctt tgggcctcca 360
ttcctaaagg ggtcactttc cctaagtcaa atgtgttcag ggacttcctt ttggcgaaag 420
tgattaatgc agaaaatgct gtcataaat cggagaagtt tcgggccatg gcaactcgga 480
cccgccagga atacctgaaa gatctggcag aaaagaatgt caccaacacc cctatcgacc 540
cttctggcaa gtttccgtca tctctctggc ttncagaag aaggaaaagt ctaagccata 600
tncaggagcc cgagctcagc agcatggggg ccattgnatg gcaagtccgg ctgaagacta 660
caacaagggc atggaactag actgnctttt anggatcttc aatggagtgc attgggc 717
```

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 717

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-03846-r1

&lt;400&gt; 41

```
gattcctttt agcagttaaa cttttatttt actgttttaa atttttatit actttttttg 60
tttttctttt ctacaaaagg caggatgatg ttgttgatct gcaactattg tgttgtgcac 120
tccccgaaag ggggcagagt aggaagccag ggaagggtgt ctgaggatgc tttctatgga 180
gggaataagg gctgcaggac actcactgga gggagtgtct gggcccttct cctgtcctcc 240
```



```

tcagccttcc ctagctcatg tctatggtgt tgaagaccca ttctgtgaac ttcttcagct 300
tgtccgaggc gttctgggac tcctcctgta gcctcagggtt gtcctctcgc aggtgctgca 360
cctccgcctg aagggtgagct ttgtcttctt tttccttctt caaatcttcc gaagcatctt 420
cagcatacct tcagctggtc cactttagaa gccagagtgg gagaggagtc tttactgctg 480
taaggcttca tctgggccag aacctggcct cagctgatca ctggtggatg cagcactcaa 540
ggggccgatg gttttcatca ctagcagcaa aaaatgancg tctctggacc tcataagctt 600
tggcaagcat ctaccaagnt ggaccaatcc aagtctgcaa caatgcaagc angggcatca 660
ggccanggtc gggcataagc tggctgcngg gctnctggat gtantgaagg aanctgc 717

```

<210> 42

<211> 717

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03856-f

<400> 42

```

cactgttggc cggctctgcc actctcgtc cgagggtcccc gcgccagaga cgcagccgcg 60
ctcccaccac ccacacccac cgcgccctcg ttgcctctt ctccgggagc cagtccgcgc 120
caccgccgcc gccagccca tcgccacct ccgcagccat gtccaccagg tccgtgtcct 180
cgtcctccta ccgcaggatg ttcggcggcc cgggcaccgc gagccggccg agctccagcc 240
ggagctacgt gactacgtcc acccgcacct acagcctggg cagcgcgctg cgtcccagca 300
ccagccgcag cctctacgcc tcgtccccgg gcggcgtgta tgccacgcgc tcctctgccg 360
tgcgcctgcg gagcagcgtg cccgggggtgc ggctcctgca ggactcgggtg gacttctcgc 420
tggccgacgc catcaacacc gagttcaaga acaccgcac caacgagaag gtggagctgc 480
aggagctgaa tgaccgcttc gcaactacat cgacaagggtg cgcttctgga gcagcagaat 540
aagatcctgc tggccgagct cgagcagctc aagggaagg caagtcgcgc ctggggggacc 600

```

tctacgagga ggagatgcgg aactgcgccg gcaggtggac agctaaccaa cgacaaagcc 660  
 cgcgtngagg tggaacgcga caacctggcc gaggacatca tgcgccttcc gggagaa 717

<210> 43

<211> 726

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03856-r1

<400> 43

ttttcctttt tcnagatttt attgaagcag aaacaagttg gttggatact tgcttgaaaa 60  
 aaaaaagcag ttttaatggt attcaaaata ctttttaaaa agtattctag cacaagatttt 120  
 ttctgtaaac tagattatgt tgtaaaccttt tttctaaatc ttgtaggagt gtcggttggt 180  
 aagaactaga gcttattcct attccaaatc tatcttgccg tcctgaaaaa ctgcagaaag 240  
 gcacttgaaa gctgtttctt taagatatgg atttcttttt tattcttgct ggtaatatat 300  
 tgctgcactg agtgtgtgca atttttattc aaggtcacg tgatgctgag aagtttccgt 360  
 tgataacctg tccatctcta gtttcaaccg tcttaatcag aagtgtcctt tttgagtggg 420  
 tatcaaccag agggagtga tccagattag tttccctcag gttcagggag gaaaagtttg 480  
 gaagaggcag agaaatcctg ctctcctcgc cttccagcag cttcctgtag gtggcaatct 540  
 caatgtcaag ggccatctta acattgagca ggcttggtat tcacgaagggt gacgagccat 600  
 ttcctccttc atattctgaa tctcatcctg cangcggnca atagtggctt ggtagttagc 660  
 agcttcaacg gcaaaagtct cttccattta cgcantggc gttncangga ctcatggnt 720  
 ccttta 726

<210> 44

<211> 663

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03979-f

<400> 44

```
gcttggcctg gngangtgcn gggattacag gcgtgagcca ccacgcccgg ccttgcttga 60
gttttaataca gcctatgtat cctggcagtc agggccagtc tccatacttc aggggtgtata 120
gtcaaatacca agtacaactt ttgagcaggc agagaaggaa gtggatatgt gagcgtttcc 180
accaaagggtt tcctgaacgc ttggcctggg tcaggcactg gggccaacag ggtggccgag 240
gcagggccct tactcctcag gagctcctga agaccaacc ctgcaggagg agccagggcc 300
ctgagtgcac gatccttgct tggcacagag tgtgggtcag gtgtaggaaa ggtcgggtcg 360
tcatcaggga aagaacactg tctttggaga tagtctagac ctgcggtaaa gttgatgtct 420
gcctgccagc tctgcacaga gggacagtgc ccaactgcat cctgggatgg cagacacagt 480
gctgacatgt tgctggttga aggcaagcca cttctttcca tggctcanta ggaccaaata 540
ngtcacngaa gggaagatcc ttgaagctga atgctgagag tnaattaatc aaaccaag 600
ggaaaactac acttacctnt ggagttngaa antttatcaa tgacntgagg ntgagnttcc 660
gtg 663
```

<210> 45

<211> 698

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-03979-r1

&lt;400&gt; 45

```

gngcangcag atgacagaaa tttctacaga cacttaatag acagacattc cttaggccta 60
nttcaaatat ctaaattcca tctggggact tggctgtcaa aagataatca tctcttgctt 120
cattttctcat ataatttcct aaaccctcgg gtctcagcta gtgcaaggtc ctgtcatggt 180
cacctgtggc ttggggccaat tctcacttcc cctgaagggc agctgcgtgt agggagcggg 240
ggctgccaaa gtttcactct gactggaggt aaacttaaca tcatttctgc attagtcatt 300
tagagccctg ggctcagtac tttcccccaa ctgggtttct gcttttgagc tcgctctgca 360
atttcccaat tctgactcaa ttctctcttg gccagggag ctgcaacagc actcctccca 420
ccattttctca gctgtagccc tcttgaggt gtctgccaca aaagaaaacc agcatacaac 480
gccatgcagg gccactctga gctggggacc ttntgcagtt gcacctggga tctntgcagg 540
tgccagaaga accttacacc agacatccct acagntgaac gctgggtccac caggntntgg 600
actttgggga aagtccaccg gccactactt acccagcaca tgtggcccan ngctctggtt 660
ccaatcatca cgnggcaagc ctggcttttc caganatc 698

```

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 776

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-04008-f

&lt;400&gt; 46

```

cactgttggc ctactggctt ctaatgtgaa gcaagacaga gcactgctgt aaatgtctag 60
cagcagatuu tttttttatt ggtacatat atccttcaaa tctgagaatt tggactaact 120
gcaccaaaga accctcta attggtccctg gcacatgcat acttgtcaat gtttttattc 180
ttttacaaga cctgcatttt atttgaattt cccgaatagc aatatgtaaa atacaagtga 240

```

caaaatgtga tgagagcttc ttgaaccggt aaactagtagt aggtctgaga aagacatatt 300  
agaagaatca ttatacttcc ttgaattata tttatatttca tgttttctcta atgcaaagaa 360  
tgtttcatca aatgtatatatt ttctgttgct tactgtttgc tctgagaaga agctgctggt 420  
tcaaagatgg acctctgagt agctaattga ttcaagtagt ttttttatgt tgacacatta 480  
ttactgctgt tagcagtcgt tttcaccagg tacttacaga gcagatttca tacatcattc 540  
attcaagggc taaatttata ttttttgga atcatggcaa ctacacagga tgttgcttac 600  
caggacggag ttttggtatc ttaagtactg aagttagcac tatggttaca tgcaaaagat 660  
taagggaaaa acccttaaag tggacaggta ttcaaaggtc attttctggg actcatcaaa 720  
gtgccaaaag acttgtaaca ctttgccctgg actttttcat tttacaacaa gtcac 776

}

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 770

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-04008-r1

&lt;400&gt; 47

ncnccttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttg gaatnancctt 60  
tntttcccnt acngnnaana nctttttngc ntngantttt aaggcnccaa ngtaaantaa 120  
aancccccac nngncagggt ttnaaaaanc caaanttngt tncnnttttt tnggnaaaaan 180  
gttcaccctt tttntngntn tagnaanggac cntnttttng ggnaaaaann gantntttta 240  
aatcaaanana ttttttnccc ctnggaaaaa aaantcngcn gtancnttnt cncngaattnt 300  
ngaaaattnc nttttttttt ataaaggggc cntnctnttn ngccttttcc nccaaaagcn 360  
gggggggggtt atnctngntn tttaaaaaaa ngttttttcc nggggcnnga aaancccttt 420  
ttttttnctt ttncntaaana ncnggnnaaa angttcaagn ntgntaaagn ngcctntaan 480  
cnggaanggg ancttggtta atncncnttt ncatttttagg gcttttttng naatnggncn 540

```

ttttancaa  angtannaaa  ntgcttttng  cnttaaagng  ggtttctca  aangcttaag  600
ggtttaaaaa  atttggggcn  gaaaacaaan  tcnttgggaa  ngggtnaacc  gggggaaaag  660
gaaaaagtnc  nggcaaagtt  gtncaagctt  tggnccttgn  ngngnncaaa  aantgacctt  720
ggancccggc  cctttanggg  ttttcctaaa  cntttggatg  naacanagng  770

```

<210> 48

<211> 759

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-04037-f

<400> 48

```

actgttngcc  tactggttct  gaataacttc  tttttaccta  tattccagea  ttccagtctc  60
ctaattcagt  cttcacttct  gtctgagctg  ctattaaacc  tgagttctta  atttggacag  120
ttttattttc  cagttctaga  agttcttttt  gctctttttc  agttttgctg  tccttttaaag  180
tttcctgttc  cttccagata  ctttcaggct  tttcttttat  ttctttaaat  agagtaagta  240
cgattttata  atttggatct  gataattcca  gcatctgaaa  tctctgggtg  tctgtgtcca  300
gtcaggaaaa  tagaaatcag  tgagatgtct  caagcagaga  gggatttagt  gaagtatttg  360
attgcaaagg  agctggaagg  gttggaggag  gaggccatgt  tacctggttg  ttcttgggct  420
tgttgctgga  ggcatggctg  ctgatccctt  gaaattttcc  gcagctgcat  tccgtgtggn  480
tgccatgnttt  tgcacttggc  ttttcctttc  ccgntctttc  aattttccgc  cagggttggc  540
tttggagaac  ctgacaagac  tgnctagcaa  gaattcttct  atatgnagnt  ttcaagcttc  600
taaccttntg  cannanaagc  agaaaagatc  tgaatacanc  agacaaaatn  tgaaactgga  660
tataatggcat  cccgtggttt  tgctgggtgg  ttttgcttnt  aaaggcttgg  tnggcctttt  720
atgcctgggt  aatttngggg  accgggnttt  taaaaatan  759

```

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 808

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-04037-r1

&lt;400&gt; 49

```

gaacccting gantgtccct ctacantttt gggaaccenc ccnntnggng ancttaaang 60
nngagntccc cannanttna accctttttt nnangcnacn atcncctgga nacacngggg 120
ccttttingca aanncatanc ccccccentn ncangtnenc antnanacnt acngtntaat 180
gtcacatttt aaanncantc acatnntann acatacgcac taaaanatna atacagncan 240
aaatancacc anntgntcca nnnatactgt ttataaaaag tctanactgc atanttganc 300
aantgttncc nntataatta atanccntca annccnccaa ccannntgat tgnccctatg 360
acaaannaac taaagcacgt nnatnghannt ngntnccntt nnnaaaactt tcncagtntt 420
aaaatntaaa agcatnacta ggggancnta ancntnacca cnccnaccn taagcccnna 480
aagngncatc acatnacntn ctaactctnn ctttaaaant nctggaaacc acccanaccc 540
tantnatgct nnnccentnn cctnntaanc gnnngaanan tnnnaactct atanngntct 600
anaaacaacn ctcannannt ctactaanta tcnttnacaa ntctacnnnn ntaattenta 660
accnanttct nannnnannnt tttnanentn ncaacntggn aactaccctc gttnntnanc 720
nttctacct tcagacttan gnttnaatc tntgnannnn gnngnntatc ntctatactn 780
nctanntcc canttctncc nacnnccc

```

808

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 719

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-04125-f

<400> 50

```
ggantttcct tttttttag ttttacaatt ttattttctga aagtaaataa aaatccaagg 60
acaacttttg agaatattat ctaatatgtg gcctgactta aaataataaa gaaaacactt 120
agaaaatcctt actgattgtg aacagaaata caatcatatg gaataacact gtatctaatt 180
gtggacatag aaacataaag aaaaactgtg catttcaaata agattcacia ggctcattct 240
gataacagaa tcacagatat cttcagtgtg tcatatagaa aactgtgtgt aaaataaagt 300
attagattaa taccagcagg gcaaactgac agtaatagtt taacaagaga ttgaactaga 360
agtttcacga aagaaaaaca aactgtaaga agtctaacac caatgagtga aggaagaagc 420
aaaaacctac ttacattgta ttgaatgtaa tacattgaag tcatcattga ttgaataaga 480
acataactta ggtttataac agagtttatt atcaggtttg aaaacaggca atttctaatt 540
catgtaagta ttgnctttca aatgggtttt tctaaattg gctacaaaac tagggtaatg 600
ccaaaagcct atttaaaata taatgnatct tgaaatacag atgttcctca actaacgatg 660
gngtacaatc tgataaaccc ctggaaattc aaaatccatt aancaaaaat gcatgcgan 719
```

<210> 51

<211> 732

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-04125-r1

<400> 51



```

tggtganncc cnttttttgga gttttacaat tttatttctg aaagtaaata aaaatccaag 60
gacaactttt gagaatatta tctaatatgt ggcctgactt aaaataataa agaaaacact 120
tagaaaatct tactgattgt gaacagaaat acaatcatat ggaataacac tgtatctaata 180
tgtggacata gaaacataaa gaaaaactgt gcatttcaaa tagattcaca aggctcattc 240
tgataacaga atcacagata tcttcagtgt atcatataga aaactgtgtg taaaataaag 300
tattagatta ataccagcag ggcaaaactga cagtaatagt ttaacaagag attgaactag 360
aagtttcacg aaagaaaaac aaactgtaag aagtctaaca ccaatgagtg aaggaagaag 420
caaaaaccta cttacattgt attgaatgta atacattgaa gtcattcattg nattgaataa 480
gaacataact taggtttata acagagttta ttatcagggtt ggaaaacagg caatttctaa 540
ttcatgtaag tattgncittt caaatgtttt ttctctaaat tggctacaaa actagggttaa 600
tgccaaaagc ctattttaaaa tataatgnat cttgaaatac agatgttcct naactaacga 660
tggnggtaca tnctgataaa cccactgtaa attcaaaatc cattaagcaa aaatgcatgc 720
gatntcctaa nn 732

```

<210> 52

<211> 772

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-04267-r

<400> 52

```

ttntgtggcc tttttttttt tnnttttttaa gtaatgggta aagtttattt catttttaata 60
aacaattaga ggacaaaatg tttaaaattt gcagttttaa acatgcacat tcacaaaagg 120
ccaatgacac ataacactgc atagaaataa tattactcaa ttttaataac tataaaacac 180
agtgcacaa acatcaagat aaacaaacct gagaaaacta ctataaccac agattcaata 240
ctctccactc atgcagcttc acaatttcta cagcagtttc aggaggaatg gtttttcagg 300

```

```

gagctgaaaa tactacttta tctttaacgc aaaactgcag ttttctgtag tagctgcctt 360
ccaaggctgc cctgtttttc ttaacctaata aaacttgaaa atgtaaaaaa tgacgattaa 420
agtagttaaa caacagatag tatttactgc atttatggct tccatttaga accatgaaac 480
ataaaaaatat tattttttaac tattctgctc acatctttgc aagaacagat ttacctgtgg 540
aaaggctgctg gtaattcaaa gtaagcaaata atgaaatcta agtttctact taaggagat 600
tattgctgag aagtttggga gccttanta gaaaagtctt aaangcagct taacnggaag 660
atcaantnaa ttgggtcaaaa ttctttggaa ataatctact tattaaaaaa gtgggccgan 720
ggnccantaa ttggctctgg aatttttaaat tcaggtaggc cgggaaaaac tt 772

```

<210> 53

<211> 779

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10294-f

<400> 53

```

gcactgttgg cctactggnt gnggttacct tgctgtgtgc tgaaagccac cctggtatct 60
gcttgtttct ctcttttgca ctgatgaaa tattcacagg tggttacagt ctgagtcacc 120
actgttttca gtatcaagct tggctgtgaa caattgctca gtaaattgtcc atcanatgaa 180
cagtgggtac ctacttggga aaacataata aaatgtattt gtcctatcac ctaactttat 240
ttacaaagga attttaata gaatcataaa gcgtcagaat aggaaagaaa ccatgaagtc 300
accagaggaa gtgggtggtaa ctgtttccca gtgaaaatcc ccaaataggt ttatgtgggc 360
aaatgagaag gaaccttgga aagattccac tggaaggcat tttgatttcc cagagtgggc 420
tgccccctgt aatgcaaaca cagatctgat catgagctct gagccgagca gacttgctct 480
ttttgaacct actcctgcta ggattcttgg gcccttcaag gggcactcca gactagggtta 540
acaggggtti ctaccactac agaagtgtgg aatattatgg gaatactata aagtgactct 600

```

ggtnccttca accccttcac ttccgcttac ctnttcatca ctctgncccc attgctgact 660  
 tcttntgggt ctgangaagc tcttcttctg actnaggatc aaggccagcc ttagcccttg 720  
 nccaccatca ttttcatttc acaaggagca cccttcantt ctaagcctgc gtgcggggc 779

<210> 54

<211> 788

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10294-r1

<400> 54

gttncctttt tttcaagtct tagcagaggg gagatgtaga acaattttca aaataaaaact 60  
 gattgccatg gagggcttta tgagggtgag atatccatcc agtctaagta cttatgggcc 120  
 tcagatgaga cctcaggaga ggtcaggggg agcttccatg gggggtaggg ccgtgggtcca 180  
 ttgctgctgt ttatttcctc tttacctgag aaacgtgtgg gctggactcc ctggccctgg 240  
 gaagggccct ggcagcctgg gtagtggaga tgcctcttct ctatccttat gtaattattt 300  
 gtggctgngt ggtcttgatt atcttgacat ttaaatgctg agtaattttc tcaaaacatt 360  
 cacactctct gagggatgaa tgcaatttct gctgtgtttc agacggcagt gtataaatgg 420  
 ggtaaaaact gcatataagg gcctggagct ggtggggttg ggggactttt gagaacccag 480  
 aagctaaaag tcaaaagctg ttttgaagaa tttaactgct ttaagcccca tagtgatatt 540  
 cacaacctga gcacattaat tggaagaagt tgaacagaga atcagaaggg aattctcaga 600  
 tggggcanan ctgggtgcaa ctcctgggga caccgnaca actttgaatg anggaaacga 660  
 gggcagcaaa tctcctcatg ctgatcccaa ggcctaacc caccttattt gacatttgag 720  
 ctntaaaatc tagagaagac atntnatctc agtaggaagt aaaaaacggg ctttcacagg 780  
 gaaggaag 788

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 781

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-10449-f

&lt;400&gt; 55

```

ngnnnnntnnn  nnnnnnttgg  antcctcggc  actgttggcc  tactggcctt  tcagataaat  60
acaagctaag  tagcgaaggt  accttgaaa  tatctaacat  acaaattgaa  gactcaggaa  120
gatacacatg  tgttgcccag  aatgtccaag  gggcagacac  tcgggtggca  acaattaagg  180
ttaacgggac  ccttctggat  ggtaccagg  tgctaaaaat  atacgtcaag  cagacagaat  240
cccatccat  cttagtgtcc  tggaaagtta  attccaatgt  catgacgtca  aacttaaaat  300
ggtcgtctgc  caccatgaag  attgataacc  ctcacataac  atatactgcc  aggggtcccag  360
tcgatgtcca  tgaatacaac  ctaacgcata  tgcagccttc  cacagattat  gaagtgtgtc  420
tcacagtgtc  caatattcat  cagcagactc  aaaagtcatt  cgtaaattgtc  acaacaaaaa  480
atgccgcctt  cgcagtggac  atctctgata  aagaaaccag  tacagccctt  gctgcagtaa  540
tgggggtctat  gtttgccgtc  attagccttg  cgtccattgc  tgtgtacttt  gccaaaagat  600
ttaagagaaa  aaactaccac  cactcattaa  aaaagtatat  gcaaaaaacc  tcttcaatcc  660
cactaaatga  gctgtcccac  cactcattaa  cctctgggaa  ggtgacagcg  agaaagacaa  720
agatgggtct  gcagacacca  agccacccan  gtcgcacatt  cagaactata  catgtggnan  780
n

```

781

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 790

&lt;212&gt; DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10449-r1

<400> 56

```
gnngnagnnn  nttingtggcc  tttttttttt  ttntttttatt  ttggtagttg  tttttatgga  60
tgtgaaaaat  attaccactg  caactagcaa  gaactataaa  tgatacatta  ttgcaagtgt  120
tctaaaaaat  cagaacaaaa  ctaattttatt  atagtcttgt  cttcattata  caccacgtgt  180
tggtgagtta  aacacaacaa  aattgtcttt  tcttttaaaa  gtgtctacta  aagataaaaa  240
gaataagata  acaattaaca  tgtagtttgt  tacattaaaa  aatctgatat  acatatttct  300
attgcctggt  agcttggtct  aagcctcttt  aactattaca  aaaaaaaaaa  aaaaggaaag  360
aaaaagaaaa  ttcattgttt  aaaggcaaac  attcaattca  gttgatacaa  cattacagta  420
cagtcaacta  acatcattca  acgaaggtaa  caagtctagc  cttagcttct  tgagttaaaa  480
gtctatagac  cagattgcta  caaaagtttc  aatgctgctt  caaaaccata  tgtagctttt  540
ttggaggaca  aagtctttct  acggatggct  tcagaagggg  catgctactg  gtaaaaagca  600
cagggggaac  cccatcctgn  cattaatcat  tttattgagc  actgtagtta  gaacagcatt  660
attgagntta  agcacaacaa  ctaaaataaa  ataataatat  aataacnadc  ataataatgg  720
tnagaattaa  aaccaacnca  gactgggaag  cctaaagcgc  tggcagccgn  gcaaancctt  780
gcgatccctt                                     790
```

<210> 57

<211> 2336

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10527

&lt;400&gt; 57

gtacggaagt gttacttctg ctctaaaagc tgcggaattc ctcgagcact gttggcctac 60  
tggaatgcga gctgagcaga cagggctgca aggaaatctg gcgcgggttca atacctcgtc 120  
tagcctgggt tccagtatct aatTTTTTTT ttgttttaac tgacaaactc atttctctac 180  
tgggacagga tgctgtgctg gctggaagtt ccatttctac agcaagaatc ctatctggaa 240  
acacagaagt tgtcctctag ccacagcagc tcgaactttt ttgattgtcg ttgctgcttt 300  
ctcccatcac ccccatcccc ttttgacaaa gatccaactg taaaaagtct tacgtaacag 360  
ttcaggacta cttcggttct tttactgggt aagcactttc aatTTTTTTT ttttaactaa 420  
aagccatttt aaaattgaat ctgttgaggg gcttgactaa aatcttttaa gtaatttgtg 480  
taatggaata ctgtcagtgg attttttctg ctcatctctg cacgtgctcc tttgttctca 540  
gaacagaagc tttttataca catcccataa cgcagctgga gagagttagt aagtcagtta 600  
ttataaggaa cacaaagggt gctttccatt ctttgccttt agataattaa tttttttgtt 660  
ttcttaaaat ggagtattta aagaagggaag aaattcacia gaaataaact gttggagaat 720  
ttagaaaagt ttgaagtttt taccaccttt tctatctcta gttttgtgtg gccaaacact 780  
tgtgccgcct ggggcggttg gggtagaggc aagcatagac agagaggaac taagccagac 840  
atggacaaag gcacgagcca aaaccagaca gtcctggccg ttcgataggc cagcagtggg 900  
tgagacaggt cagccagctg caggggcggg agcggggggg cgggtaggga catggatgtg 960  
tgaggtgctc atgcgtgcga tcgtgactag attctgaaac tgccagccat tttcccagct 1020  
ccgctttgtg caatctaaag gaatgcatcc cctctgaagc agtcttgcca ggcctagtgt 1080  
agggagagaa gtatggtaaa taccacaaca tatggaatca gaaaataccg ggaactggag 1140  
tgggcaaggg ggaatgcaga ggggtgtggaa attttttagt gatctggaat gtgttgagtgt 1200  
acaggaagtg ccccaagctt ctccccacc aactcttctc agtcgcgcct gcttttgtct 1260  
aactcttgta atctacacac tactgcttac aaagctgtct gagtttaaga caaaaagaaa 1320  
cctaaaagtc tccttacttc atagtacctg tgatatggaa ggaatgtaaa agcatgaccc 1380  
tttaagccta tggacatttt ttcagggtata caggagaaag ataaaataat tttccacaga 1440  
aaaatgagaa ttatgaatta tatagttcag gttccaaatc taatTTTTTaa aagaattctg 1500  
attctgctac actttacaaa tgcttaggtt ggttcctaatt ttgaaggaga cttgttttat 1560  
ttggttaatg cattgcattt gaacttgttt ctattttctt tgcataaatt tggacttttg 1620

```

gagaaaaatg caaagtaata agtagaatgc acttggggga aaaaaggagg atttttccct 1680
tcatggggttg gaaagtatatt taaagggttg ttttcttgaa aaaacaagct ctctcttact 1740
ttctgcatct atgctataaaa gataactatg ctataataaa tgtaaggtag aaaacttttaa 1800
agagaaaata acagtgtttct aagtgaaaag ctacttagca ttttcccaaa ctcacacatt 1860
atcaacagaa acactaaaaa ttaagagaaa agcggccaac taattaaata gctagcctta 1920
ttttgggggt atgggataga aaattaagtg tgaataaaat gatacttggg aatgtttctc 1980
cctcgtacca caaaggatgt tagtggtcag cctacgagtt aatccttcct agcatggctc 2040
tgagccttca tgccgagcag acgttattca catgacgatt cgaaaagtcc attcatatat 2100
ctcgtacct ggatttgaat agaaaccaga cagcaattct ttagttccag ccaccattcg 2160
ccccactgga caatagcgat ttgttagcac agagtcacag gctgtgggac acaaagcttg 2220
gagctgcaga aagatggggg attcagagaa caggaaatta caggctcgat gcactcctgg 2280
cagctctgag aatacaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaggcc acatgtgctc gagctg      2336

```

<210> 58

<211> 779

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10589-f

<400> 58

```

nnngnngggn ngnnnngtgg gggnnnnnnn tttggaattc ctngngcact gttggcctac 60
tggaacacac gccggagggt cgcacgcggg ttccagttgt gattgctgga gttgtgtatt 120
gccaggaggc tctccgagat tggggtcggg tcactgcctc atccaccgga gcgatggcgt 180
ttctccgaag catgtggggc gtgctgagtg ccctgggaag gtctggagca gagctgtgca 240
ccggctgtgg aagtcgactg cgctccccct tcagttttgt gtatttaccg aggtggtttt 300
catctgtctt ggcaagttgt ccaaagaaac ctgtaagttc ttaccttcga ttttctaaag 360

```

```

aacaactacc catatTTaaa gctcagaacc cagatgcaaa aactacagaa ctaattagaa 420
gaattgccca gcgttggagg gaacttcctg attcaaagaa aaaaatatat caagatgctt 480
atagggcgga gtggcaggta tataaagaag agataagcag atttaaagaa cagctaactc 540
caagtcagat tatgtctttg gaaaaagaaa tcatggacaa acatttaaaa aggaaagcta 600
tgacaaaaaa aaaagagtta aactgcttg gaaaaccaa aagacctcgt tcagcttata 660
acgnttatgt agcttgaaag attncaagga gctaanggtg attcaccgca ggaaaagctg 720
aagactgnaa angaaaactg gaaaaatctg gctgactttt gaaaaggaat tataatntcn 779

```

<210> 59

<211> 757

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10589-r1

<400> 59

```

gagngggggn tnnnttgngg gccttttnnn ncnTTTTTTT tttttttttt tttttttttt 60
ttgggtttca acaaacttta tttatgaaca ctaaatatc atgntaatTT tcaagnatca 120
taaaagtctt taaaaaaaaa catttaaaat tataaacaca attcctagct cacaggccat 180
aaaaagcagg cagcaggctg gatttgatcc acaggccata gttggctggc tcttaaacag 240
gcttttatac nttatgcaaa gggnttcaaa ttccagagac tttggagact tttcgntttt 300
tanatttctc attttaaaac acacataata caagttttct ttctggatca atatactcac 360
gagagaaaat aattcagaaa aaaataaaat tccttactta aaaaaaggga aaagctatng 420
aacaatggtt tcgcttaaaa tatatttagg aaatgtaaaa ttaaagatta aaaattttat 480
tctatgcaac ataaaaataat atgcataaat ctggcacata atttctttgg ttttacttta 540
gaaaaaagac ngtnagaaaa aagnttataa atttctcaag cccttttata caaaggtgna 600
actaaaaccc gcaatcactt atatgtccac cctnaactnt gaatacaatg ggaattntcc 660

```



taggaccgnn attacctana agagtctggc tgctttatga aaacncccct tntttccaan 720  
 aaancggggg ttttacaant tgggacaatt tgaaacn 757

<210> 60

<211> 2022

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10590

<400> 60

gcctgtacgg aagtgttact tctgctctaa aagctgcgga attcctcgag cactgttggc 60  
 ctactggcca gctttattta atgatgataa aatacaactc tttctaaatg aaatTTTTat 120  
 ttggaaattt tctctccatt acttagttac tatctgagat agaagaacac ctgaactgta 180  
 ccatttctca gggttgagccg gatataaagg taccagtggga tgaatttgat gggaaagtta 240  
 cctacgggtca gaaaagggtc gctggtggta agctttgaat tattttaaat acaatTTTaa 300  
 atgtaaatat acctgttttg aacttcgggtt tgggaaggca gtactttcat ttcattaggt 360  
 taagagtata tttttagcgt gttaatcatt ccctccttat taccctcata gtactttgtc 420  
 catacctgcc ttgtagcatt tttaaattgt gtcactttta tgtgaatgaa agacttcagc 480  
 ttagctcttt ctcttgaagt gttaatgtca taagagtagt tgaacatttt gtggaattat 540  
 taggaaacaa gagcataata ggtgattttg aacaaggaaat cagaagcctt tgacttaact 600  
 caggtggtaa ttcagcatat tatttcctct gcctgggatg cccttttggt agcttgttcc 660  
 tgaaaaattg taagactcag gcctaactag ttgtttccga gccaaagggtg ggtagaggtg 720  
 ttgggacagc tgtttagtgag gcctaattat ttattttatat tgaaataatt gatttaacat 780  
 tttttaaagt caaagttctg gagataattt gccagtagt acattttatt gctgcaagca 840  
 aagtttaaag tgatataatt gagccaaagt attgctgaca agttatttca agcatgtcat 900  
 ttacattact ttgttatattg tgtgtgacgc aggtggaagc tataaaggcc atgtggatat 960

tttggcacct actgttcaag agttggctgc ccttgaaaag gaggcgcaga catctttcct 1020  
gcatcttggc taccttccta accagctggt cagaaccttc tgatttttac atttactgaa 1080  
taagatttga gtaatgaaag tctgtagtct taaaactcta aaacagttgt actgcttcca 1140  
agcagcagta tttatagtaa cgtaagctat taatgctaac tcttgcatgt caagaaacat 1200  
tagtcttagg aattcttcaa aaaatggcat cccaatgaaa ataaatttga tgactatatt 1260  
ttcatgaagg tttgtgtctt attttaaagt tataattgata tattttttct atttcttttt 1320  
taagaacagt atgggcttat gaagtagaat ttatgggtat gtgaatctgg cagaggactt 1380  
acgtggaacc actcggaat attctaaaag taggttttca gatggctaag gttgtctatg 1440  
tgtatataga agctagagga gagttggaac atgaaggga attcgatgat cccaatgtag 1500  
aagaactgct tggtagttt ggaagcatgg aagttttgag ggagtcagta aaggttctgt 1560  
atctaaggac tgatgactga tgtgatgggt ccagtgaaga tgtatcttct ttttatgacc 1620  
cttgctttcc agatgatgca taccatttaa agtagaacta atctgctgtc cctacaggtc 1680  
ttaaatacaa acttaaaactc agggtttttt ttgttggtta tttttttgtt tgtttgtttg 1740  
tttgtttttg tttttgagac agggctcttg tttgtcacc agcctggagt ccagtggcgt 1800  
gaacacagct cactgcaacc tcaacctcct aggcctcaagc aatcctctcg cgtcagtcct 1860  
ctcacctcag ctactcagga ggctgaggca ggagaatagc ttgaaccag gaggcggaag 1920  
ttgcagtgag ccgagatcgc gccattgcac tccagcctgg gcaaaagagc aaaactccat 1980  
ctaaaaaaaa aaaaaaaaaag gccacatgtg ctcgagctgc ag 2022

<210> 61

<211> 2437

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-10988

<400> 61

gttactttctg ctctaaaagc tgcggaattc ctcgagcact gttggcctac tgggtgtact 60  
gtggagactg tcaaagtctc ccggagccca atttccggaa gcggtgagtt ctgaaagaag 120  
ttcctgcacc gtagttttccc aagtctgcga atccccaacc atgagcgcct cgggcgtact 180  
gtccttttacc cagcaaggat gggagcaggt gctggccaaa gtgaaacggg ctgtgtgttta 240  
cctggacgcc gcctgcgccg agagcctgca ctggggctgc ggatccaccc gtctcctgga 300  
ggcgggtgggg ggccctgact gtcacctgcg agagtctgag cccgacgcaa ttggtggtgg 360  
agccaagcag cccaaggcag tgtttgtgct gagctgcctg ctgaaaggcc ggaccgtgga 420  
gatcctacgg gacatcatct gccgcagtca cttccagtat tgtgtggtgg tcacaaccgt 480  
gagccacgct gtccacctca cagctaataca tgtcccagcg gcggcagcgg ccgagatgga 540  
ggggcagcag ccggtgttcg agcagctgga ggagaagctg tgtgaatgga tgggcaacat 600  
gaactacacg gccgaggtgt tccatgtccc gttattgett gccctgttg ctccccactt 660  
tgccttgact ccagcttttg catccctttt cccactgcta cccaggatg tgcacctcct 720  
taatagcgcc cgaccggaca agaggaagct gggaagcctg ggtgatgtgg actccactac 780  
gctaacccca gagctgctgc tgcagatcag atgcctagtg tcaggcctca gttctctgtg 840  
tgaacattta ggagtacggg aggagtgttt tgctgtaggt tccttaagtc aggtcatcgc 900  
tgcggatctg gccaatatg cccctgcaaa gaacaggaag aagactgctg caggcagggc 960  
atcagtgggt tttgtggaca gaaccctgga tctcacagga gcagttggac atcatggaga 1020  
caacttagta gagaagatca tttcagcact tccccagctc ccaggccaca caaatgatgt 1080  
gatggttaac atgatagcgc tcaactgcact ccatactgag gaggaaaatt ataatgtggt 1140  
tgcaccaggc tgtctttcac aattcagtga caccacagcc aaagccctat gggaagcttt 1200  
actgaacact aagcacaaag aggcagtgat ggaagtctcg agacatctag tggaagcggc 1260  
aagcagagaa aacctgccaa tcaagatgag tatggggaga gtcacaccgg gacagctcat 1320  
gtcctatatt cagctcttca agaacaacct caaagctcta atgaatcatt gtggcctcct 1380  
ccagcttgga ctggccacag ctcaaacgtt gaaacaccca cagactgcca agtgggacaa 1440  
ctttctggct tttgaaaggc tccttcttca gagcattggg gagtcagcaa tgtccgttgt 1500  
gttaaatcag ctgctgcca tgattaagcc tgtaaccag agaaccaacg aggactacag 1560  
ccctgaggaa ctgctgatcc ttctcatata tattttattct gtcactggag agctcacggg 1620  
agacaaagac ctgtgtgaag cagaagaaaa agtcaagaaa gcattggctc aggtcttctg 1680  
tgaggaatct ggattgtcac ctttgctgca aaaaattacg gactgggact cttcaattaa 1740

```

tctgacattt cacaaatcca aaattgccgt ggatgaactc tttacttcac ttcgggatat 1800
tgctggagct cggagtctcc tgaaacagtt taagtctgta tatgttcctg gaaatcatac 1860
ccaccaggca tcttataagc cattgttgaa gcaagttgtg gaggaaatat ttcattccga 1920
gaggccagat tccgttgata ttgaacacat gtcttcaggc ctcaactgatc tccttaaaac 1980
tggatttagc atgttcatga aggtgagccg gcctcatcct agtgactacc ccctcctgat 2040
cctctttgtg gtaggtgggg tcacagtctc tgaagtgaag atgggtcaaag atcttgtggc 2100
atcgttgaag ccaggaaccc aggtaatcgt gctgtccaca cgactcctga agccacttaa 2160
cattcctgag ctgttatattg caactgaccg actgcatcca gaccttggct tctgagcatc 2220
cgctaagaag ataagaccta ctcaagctgg aaatgccgat gcaattttct gccaccactc 2280
caaatactcc tccacaacca gcgtccctgt cactaattgc gagaatgatg gaattctgcc 2340
tgaagggtct tgatacctac tcagtgaggt actttgcttg gattgctgtg attcttaaaa 2400
aaaaaaaaa aaaaggccac atgtgctcga gctgcag 2437

```

<210> 62

<211> 1946

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-11012

<400> 62

```

gcctgtacgg aagtgttact tctgctctaa aagctgcgga attcctcgag cactgttggc 60
ctactggctg aggccttatct gacatctcat tgtcccctgg tgtgtgtgtg tgtgtgtggc 120
gtttttgtgt gtgtgggggtg tgagtgtggc agagaggaaa ggggagctgt ttgattctgt 180
agttcctttt ctgccttctt cttttctctg taaactttgg atacttatcc aaattactaa 240
cggcagattg agccctatgc agatggcatg tgtctgtgac aacctctgct ctccacatct 300
cttgggcctg ttacctgcg ctcccagagc ctccgccagc atcccagaat ctccatcccc 360

```

```

atctctcact  tatacacaca  tcagtcacgc  gttatccatt  agctaaaccg  ccttccttaa  420
tagctttaca  ctgtttgctt  tctctggaac  attttttagtt  aaaatttcat  aatgcagttg  480
cacacaaatg  aagacacaga  tggctgcac  ctccgtctct  tcccctcggt  tacaggaagc  540
tgccgatcag  ggaggggtgt  tagggttacc  cacatggtaa  gggcagagac  aagaggggac  600
cccagttttc  catgctgcac  atggtcattg  ctggggactg  aggtttgcac  atcacccctgc  660
cctgtttctc  ctccgctggg  gagaaagtca  gggatggagc  aagctgcagc  atcttctgaa  720
aaagaaaagg  tggccttgct  tccaggtctc  ccctcaagtc  ccaccttccc  atagttttct  780
gccacttctc  ttgattttcc  tctctgccac  ttctcttgat  tttcctctct  gccacttctc  840
ttgattttcc  tctctgcagc  tgctttgagg  tgggttttct  ccagatgcac  actttccct  900
gctttgcgtc  cttattctgg  tagaagcaca  atctaaagct  cattaaggga  actaatcaat  960
tctgtgcacg  gcgctagctc  agcagatcac  cacacaggca  gcactattag  caagtcgggtg  1020
cttaacacat  ggcacttcca  tgaatcgata  tggagcccg  gtagaacaag  gcatggggtt  1080
ttttctcttc  ccattaagaa  aaactgatgc  caaaaataac  ttctcagata  ttttcaagta  1140
tgacttttat  gaagggaata  agcatttttg  ttgcaaaat  catgcttcag  tgcaggccag  1200
ttgtgaattg  tgatggcttt  tatttctcct  ggggctgtta  ctttaagggt  ttagaatttg  1260
gaaccacagc  ctagctaata  atgacacaca  cacacacaca  cacacatgca  cacacataca  1320
catacacaaa  gcatcacgaa  gaaccataca  aattgtacat  tattttacac  atggaggctc  1380
actctaaaat  agataccatt  ttaaataatta  actaaaactt  gtgctcattg  tatgttcatt  1440
ctatatgtac  tgatttgta  ttcacatttc  tttcaaaatc  gttcaaattt  ctagccca  1500
tcaattaaat  attaatagta  ctttctacaa  acatgagcgc  acaaaaataa  ttcaaataca  1560
ttttccac  tgggtgttat  aatactgctc  atactttgtc  agtaactaag  tatcacatga  1620
tcttaaaact  aatgtcacat  actaaaaagc  ttctgaggca  aattgtagaa  agaactctca  1680
acatcattgt  tctactggac  aacatacata  aaattatttt  acagtgatgg  gagagaaata  1740
ggctcctcat  cctaaaagct  gcgaagacag  tagcgggtgc  gtgttttggc  gttactcccc  1800
tgtggatccc  agcgacgggt  ggatttctcc  tgtgctttat  catcagacac  aaaatggacc  1860
aaaatggacc  aaaatggacg  agtgtgaggg  acacagaggc  tgctgtaaaa  aaaaaaaaaa  1920
aaaggccaca  tgtgctcgag  ctgcag  1946

```

<210> 63

<211> 1813

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-11019

<400> 63

```
tgtagggaag  tgttacttct  gctctaaaag  ctgcggaatt  cctcagagcac  tgttggccta  60
ctggtacgta  ggcacctgtg  ggtttgagtg  cgttcaatat  acagactgca  gtaggaggct  120
ggcactgact  ctgctgactc  cagtacactc  cttcactgct  gttctgacaa  tttctccact  180
gtccagaaga  caaacaaaat  ggtgcagcac  gtacagggct  tgggaaaaag  ataaccgtca  240
atatgatcca  gaggtgagtt  tgctacagtg  aacaggagag  aaaattgtta  acaagataaa  300
agccttggat  gtggttcagt  atgtcagatg  tcttcagctg  ttttaatat  tggttctggc  360
cagtaaggat  gaaactgttg  tagttctaaa  atcttcatgc  cctctatata  aagagggttca  420
ggtatatatt  atttatagca  ttactagatg  catgcatggg  agtttataaa  catttatatt  480
tatactaaac  atgtgtaatg  tgtgtgtcta  tatagatagg  tgtttgtgaa  ggttatatct  540
attaatactg  gattttttaa  aagtaagcac  ttttagtttt  tatattttct  ctgttggtaca  600
tttggtgcag  ctccctgcaa  tgtctctttc  cctatatatt  tcattttata  atagcagaaa  660
acattagtag  cgcactctgt  ggtgagatat  ggaaaatcag  tagaatgaac  cttggagttg  720
gcacttcata  ttttattgat  gactgtaatg  cagtgtgagt  tcgcattgca  catagtcttg  780
atttaaata  ttacctcttt  tatgaaagca  aaatgtttgt  aagaacggcc  atgttgtaga  840
caggagcat  aaaataaagg  agaggaagta  ggacaagtaa  catttctctg  tccttggttt  900
cttgaacaat  gttcagcatt  gactcaaggc  actgtcattt  cagaagtaca  gtatagaaac  960
aattgagcat  caagcataga  tgaacatgg  aggcttagtt  tcccaccccc  tccaaaagaa  1020
gcactttact  tatgtactca  catattttcg  gtttctgttg  ctgtgttact  gggtagctgt  1080
ccagttgaga  cgagatgttt  acttaagcca  caccagcag  agtcagcttt  taatgtgttg  1140
ggggcactat  tttaatcctg  tgctgatttg  taaccatcat  ctatgggatg  cttttgagtt  1200
```

```

gtaaaaagag ggaaaatact agattcacag gttgcagctt actatgtttt tgaatatattg 1260
agttgctgta ttaatagcac agaagagcag tatttaagtt atgcagcatt tatctatggc 1320
agagagagat agagaatatg tgtatggttc cattacaagt gtaatgcaag tattctgata 1380
atatagctaa aaatgctgct ggtatatattat tttagttagt gttgtgggta gtaaattgga 1440
gtatgacatt cagagttcag attttcttat ttgagaaaat atttgtccaa acatttttaa 1500
tacttaattt ttctgtgctt ttaaaagatt tgcaaaggat tcagcctgag cttagaaatg 1560
tataatgttt tattccatgc taaagacatt ttgtatgtga taagaattaa caactgtatg 1620
gctggctggc tgccactgtg ttggattacc ttaccacct tactgtagac aaaaataata 1680
aggattcagc actaatccta gtagtctcca tagtactcat attgtatatt ttcagaaact 1740
ccttttttat agccaaagca aagtgttctc cccaaaaaaa aaaaaaaaaa ggccacatgt 1800
gctcgagctg cag 1813

```

<210> 64

<211> 2120

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-11589

<400> 64

```

taggcctgta cggaagtgtt acttctgctc taaaagctgc ggaattcctc gagcactgtt 60
ggcctactgg agtgctgaag taggcgcgga cgtgcccggt gcctggcgcg tggtagcagg 120
cgcccggtgc cccggccggc gaagaccatg gcgttcatgg tgaagaccat ggtgggcggc 180
cagctgaaga acctcactgg gagcctggga ggcggcgagg ataagggaga tggggacaag 240
tcggcagccg aagctcaggg catgagccgg gaggagtacg aggagtatca gaagcaactc 300
gtggaagaga agatggagcg ggatgcacag ttcacacaga ggaaggcaga gcgggccaca 360
ctgcggagcc acttccgaga caaataccgg ctacccaaga acgagacaga tgagagccag 420

```

```

atccagatgg caggtggaga cgtggagctg ccccgggagc tggccaagat gatcgaggag 480
gacacagagg aggaggagga gaaggcctca gtccttgggc agctggccag ccttcctggc 540
ttgaacctgg gctcactcaa ggacaaggcc caggccacac tgggggatct caagcaatca 600
gctgagaagt gtcacgtcat gtgaccactt ccccgggggtt acccactggg ctgggcccc 660
atgagggcta agagtgtgtc aacttccagg gaccatact ccatttgggg ctttgtttcc 720
cttgccccat cctagtcca agacctttcc catccatgcc ccaagcctat cttctggttt 780
cttcctctcc gctgggagta aagtccccat cttcactcta cccttcagga ccctccccac 840
cagctcagcc tgtggaggcc tcccaagatt gtaggaatag gcccatccct ctctggccat 900
ggccccaagt tcctgcacac aggagcacc acagagagac acacacagga cacaaaaccc 960
ctggcacgtt cagagacaga agccacagac acatcccggc acagacagac acacacgagg 1020
ccagctccct tgcgtgtcca gccctccag acaccaccac tcagaaactc tgagagagag 1080
catgggcaga caccctcagc agacaggagg cctgagttcc agtctccacc tttattgttc 1140
ttgaaagccc ctgctctctc tgagccttat tcatcatct gtaaaatggg aatgtcctga 1200
atgacttcta aggctctttc tggttgaac tgcagagcc aagcccacat ccctccttg 1260
gcagggcagc agctgctgcc acagcctcca gcggctgcca ctgtgggctc tgggagccgg 1320
agcgatgctg tgtgagaggc agagtgccaa ggatgaagct ggcaactgaac agtaagcggc 1380
tccaggcctc ctctgggccc agggcccagc caatttctgt tctgttctctg tagaacgctc 1440
tctggattcc atagctggaa tctcctctct tagctcagtg aaaaataaaa atcccaaagt 1500
gtgtgcctac cttcccactt cttactggct tccaggagtc ttggagtcca tagccccccg 1560
agcctgcctt aaaggggtgt cctccacccc ccacctacag cttcacagga ggggagaggg 1620
catccagtgc taggagtaga agtgtctcca gctctgttct cttggggccc tgggtgaagg 1680
tggggctctg ggcttatgaa ataggtctgg gctttgagga ggatggagca gcctcattat 1740
gtggggaaga tggggcctct ggggcgtcac tgagaccaca ggtggggccg gggctggacc 1800
gcagctgtct tgggtgcctg tgcctgcacc cctcctcacc ctagagacgg aagatgtgca 1860
aaaagaaaga aggaagggca actgcattcc agccccacac tgtgatgact ttgagcctgt 1920
cctttccctc cttgagcctg tcttgcttgt cccctgtaaa atgaacagtc cccctctccc 1980
ccaaatagta ataatacatg tttcaaaggg tgaccattta taaagcatat gacaaacat 2040
atcaataaat gtaactcatt cttttaaaaa aaaaaaaaaa aggccacatg tgctcgagct 2100
gcaggctcgc gccgctagac

```

2120



<210> 65

<211> 779

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-12008-f

<400> 65

```
gnngnnnttg attcctcgag cctgttggcc tactggatat gaaatgtttt aatatacccc 60
aggacagac attcagaatt aagacggaga tggagagaga atgttatcaa caacaacaaa 120
aaatttcaga tagctgcccc tctcaaatgg gaagaaagtt agtatcatta gcaggaaaat 180
taggtgacac ttatgctgat acatttggtg tttccctcta gagacaacag tctatcccaa 240
tatgctgtgc cagggctggg ataactatcc ttgtggtctg aggacaatgt gtttattatg 300
gccttagaaa tagaaactgg ggctgtgcta taaatcctat cagatatatga atggatgctt 360
tcaccttctt cttaagataa gccagaagtt tcattctttt aagaaaaatg agaaagtgcc 420
ttgtttattg tgagaacaca ggtcacctga aaaggcaaac agttttcaaa ttaaagggtg 480
tatcttgtgt attatagaaa acaggaatgt atgggtttcc agagtttcag gaaaagcaca 540
actatctggt tgggggctgc tgctgctgcc tatcttgga accaccctta gccacttaat 600
cttttangac ttcagtcttt caacttccaa gtgggaaagg taattttcct gnatcatggt 660
aaaggattaa ctgtacaata atggatataa atgngctctg tgcactctac agcattgggc 720
aattgnnaag ggagtgtgca cactggtgtg gtggccaggt aattggacct gggaattcc 779
```

<210> 66

<211> 909

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> nbla-12135-f

<400> 66

```

gttgntcctc  ngcctgttgg  cctactggat  actatcctct  ccatgaatgt  ctgccccacc  60
attcttaact  ggcacacatt  acagtttggc  tccactaaac  aaaaaaacca  gtcataatta  120
tgaaaactgg  ttttgtacaa  aaaccagcat  gaatgtaatg  ggagaatggc  tgtttgaaat  180
ttattaagag  agtatgtgaa  ttctgaccct  cttcattttt  ttcagcttga  aactataatc  240
aacttccta  acttcttggg  atctctcttc  ctcatatttg  gtatcatttt  ttacttttta  300
cttccttgta  ttactgtgat  cctttttact  ttacacctcc  ttgtattact  tccatgattt  360
cttaccagct  actattctct  attcttttcc  aaaactttga  atgctctttt  tggttgcaga  420
cccagcctat  agtatctgtg  gagcctgata  agaagcttct  gtacctgtgg  gaaagtagcc  480
tgtaggtttt  cacaggtcaa  agtggttcaag  agtatcaggg  cttttgatct  cttattattg  540
gacatataaa  tgaaattttg  cagaaatttt  attctgggtc  accagattta  aagtattatt  600
ccattggcat  taacaaatct  gtagataccc  tgtttaaagc  catgttacta  aaaacagaac  660
taggatttca  catgaacaaa  atattttcat  attcttttatt  ttctcaaaga  agtctctaag  720
aagaacaagc  ccnngttgnc  ctattaaatn  agnaaaagca  taganggttt  attggcttat  780
aatgcatggg  gtattttctt  tcnattttac  tgaattttng  tngaccaana  aaatctcttt  840
ttggttttgg  gaaactaaga  tgagancatt  gntttaatcn  ggaataatga  aaagaaaacc  900
aagggaag                                     909

```

<210> 67

<211> 909

<212> DNA

<213> Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-12135-r1

&lt;400&gt; 67

```

tgtggccttt  tttttttttt  ttttttggtg  gaaacggggt  ttcctcatgt  tgctcaggct  60
ggctcctgaac  tcctggggtc  aagtgatcct  ctagcctcag  cctcccaaaa  tgctggaatt  120
atgtaattat  ttatgtaagc  atcagcccct  gtgctctgcc  ccactactgc  acgtttttta  180
gaagaggagt  gactgatcaa  attcatagtt  tagaaagatc  aatctgacaa  agcagtatga  240
caaatggatt  atataaggac  aatataaggt  gtatagggat  ttatgaggcc  tttaagatat  300
ttcaggtgaa  aaatgatgag  aacctaaaaa  gtatcagtgt  ctataaaaag  gagagaatga  360
acaccaaact  tacacttgca  atataaagcc  aatctatttt  gacgacatca  tagatgtagt  420
gtccactaat  tgggggatggt  ttaggttgga  ttgggatgag  aatggaatga  tgcagttatt  480
gaggcaaagg  aaaatatgta  agatgacagt  cagttttcta  gcttggtagt  cattcttttt  540
cactagtcat  tatgggggtca  aatggagtgc  ctactgatcc  ataagatgtg  ctaattgtta  600
ccatcgacta  cagttaactt  gaattccatg  tgtctagtct  gcctctactc  aacaattaca  660
agagtttctt  ggagcttcag  aattgntang  ggaaccatgt  tagttttggt  tгнаatttaa  720
taaaaagtac  cnaaaaagcc  ccaagagatn  tggaacaaga  aaggcttttn  tccttgaaag  780
aaacacaagg  ggtttnccct  ttagtccnt  gctttnttaa  aaaccaagnt  acatttgggt  840
acccaannct  agnggggtgc  tgtnggggaa  aaattaaggg  gcctatcttt  tgtttggttn  900
ccccttnng

```

909

&lt;210&gt; 68

&lt;211&gt; 1020

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-12147-f

&lt;400&gt; 68

```
gttgattcct cngcactggt ggcctactgg gacaataaag cagctcatct ttacttccta 60
agagaattcc acactcagtg aagatcaaaa cttacaatga aaacatttta atgaatcaca 120
gaaaatcagt ttttctgttt gtttggttgt tggttttgtg tctttcctgg tgtgagctcc 180
ccaagcttac agatgagctg atgctactag ttggtaccag taatccatca gaagacagat 240
gaaactttgt aagagaaact gtatttgata aagctgaaag ctaacttgct tcaatctttt 300
tagaaaatgt tttattcatc ttcatagaga cccaaaggaa aaataatttg gacagggatg 360
gcaattctgt gacagtttat catccctcct tagcaatgga ccaaagagag aaacaaatag 420
gaagtcaaaa atttcctcgt ttcctgggtct gtgacaaccc caaagattcc aaagagagtt 480
ggagaatagc ttgcttgcaa aagtgagcag gtctcacata ctcccttcaa ctccatctcc 540
taaaaagtaa tttaaatttc aggggtatca tctgtatagc cacataaaga ggacattgtc 600
catatttaaa actgagaaat atccatcatt catatcagta acattttcat cttattattc 660
tgctttttta aacttacatt tctgtccccc tgcngtattc angtcagttg tatacccaag 720
aatcgtngta agtgcttttn ttaagtggnc aggatatttn aatgccncna agaaaatggg 780
gtaatttaat ttaatttcct tccaaacatt ttaatttttc tgccanganc nttangtttt 840
nccattccaa gggggnnccct atttccttta naacnatttc ttnaggggtt nccaaaagng 900
gggggggattt tcntncatta naattttctt tagncctntt tttaccagat nctctggtn 960
cctgnngggg ggaatttttn ctttgggggg gggaaaaaaa aaancccaat ttgggattnt 1020
```

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 938

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; nbla-12147-r1

&lt;400&gt; 69

```
gtngggcctt  tttttttttt  tttttgtaga  gaagagtttt  cctatgttgc  ccagactggt  60
cttgaactcc  tgggcttaaa  tactccacct  gccttggcct  cccaaagtgc  tgggattaca  120
gacatgagcc  actgtgcctg  gctcagaatt  tttcaattag  aaccgctaca  taaaatcaag  180
tttcctaaat  ccataccaga  tgatgtccag  gcaactgtgtt  tcacacacct  tgccttagat  240
cgacaagaaa  ttacactttg  aagtacacta  gtggcaagaa  tctgagtctt  cttctcaaag  300
aggagtcaga  aagcaatggt  gtaaattttt  ggcttctttc  agtgctttgg  gtacttgctt  360
tactgtacac  atatgaatga  gcctactgtt  tacccaaagc  ccagaccatt  tgaagttatg  420
aatggggaga  agtcacataa  aactagagaa  ctatcactcg  gtgttttcat  ggaccacctt  480
ccttaccaca  aggtactatg  attttggcag  acatcataag  ctagatgttg  ccatttgacc  540
aatctaacia  tctacctgtg  attctacca  gatTTTTTtac  taccttttta  ggtaaagtgc  600
aaatgaaata  ggatggtgta  gggcatatga  tttaaacata  aaatgtttcc  ctttcgatga  660
cagatTTTTg  ctcatgctag  ccaacaggat  aggtatagac  cctttgggat  gccattactg  720
gacttctttt  cattagtctt  gggccctaata  cttatgnntt  tcangccttt  tncctttcca  780
ttttcccca  aaaaacccaa  ccccttaagg  cttgttango  tttnctgggg  ngaaantaac  840
cgntacgggg  gacctnttgg  aaaanggnnc  ccatttcctt  natggngggt  gggggancaa  900
tggtcnttaa  cncctttttt  ttttggttta  agggntcn  938
```

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05294

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/11, C12Q1/68, G01N33/53, G01N33/566

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12N15/11, C12Q1/68, G01N33/53, G01N33/566

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID: 11107133, KAWAMOTO M. et al., Association between favorable neuroblastoma and high expression of the novel metalloproteinase gene, nbla 3145/XCE, cloned by differential screening of the full-length-enriched oligo-capping neuroblastoma cDNA libraries, Abstract, Med.Pediatr.Oncol., 2000, Vol.35, No.6, pages 628 to 631	1, 3, 5, 6, 8, 9
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID: 11107114, OHIRA M. et al., Hunting the subset-specific genes of neuroblastoma, Abstract, Med.Pediatr.Oncol., 2000, Vol.35, No.6, pages 547 to 549	1, 3, 5, 6, 8, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 August, 2002 (27.08.02)Date of mailing of the international search report  
17 September, 2002 (17.09.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05294

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID: 11166915, AOYAMA M. et al., Human neuroblastomas with unfavorable biologies express high levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and a variety of its variants, Cancer Lett. Mar. 2001, Vol.164, No.1, pages 51 to 60	1,3,5,6,8,9
P,X	WO 01/66719 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 September, 2001 (13.09.01), & AU 200136059 A & JP 2001-245671 A	1,3,5,6,8,9
P,A	NAKAGAWARA A. et al., "Shinkei Gashu no Yogo Yosoku to Idenshi Shindan". Igaku no Ayumi, Jun. 2001, Vol.197, No.13, pages 1169 to 1174	1,3,5,6,8,9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05294

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 10 pertains diagnostic methods to be practiced on the human body.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Although the inventions as set forth in claims 1 to 9 relate to nucleic acids each comprising a nucleic acid sequence represented by one of SEQ ID NOS:1 to 69, the nucleic acids having the nucleic acid sequences represented by SEQ ID NOS:1 to 69 have no common structure. Moreover, the nucleic acids "originating in a gene expressed in human neuroblastoma" cannot be recognized as novel. Such being the case, the inventions as set forth in claims 1 to 9 are divided into 69 groups of inventions respectively having nucleic acids comprising the nucleic acid sequences represented by SEQ ID NOS:1 to 69 and these groups of inventions cannot be considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
Nucleic acid comprising the nucleic acid sequence represented by SEQ ID NO:1 in claims 1, 3, 5, 6, 8 and 9.

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C12N 15/11, C12Q 1/68, G01N33/53, G01N 33/566

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C12N 15/11, C12Q 1/68, G01N33/53, G01N 33/566

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), GenBank/EMBL/DBJ/GeneSeq

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID:11107133, KAWAMOTO M. et al, Association between favorable neuroblastoma and high expression of the novel metalloproteinase gene, nbla3145/XCE, cloned by differential screening of the full-length-enriched oligo-capping neuroblastoma cDNA libraries, Abstract, Med. Pediatr. Oncol. 2000, Vol. 35, No. 6, p. 628-631	1, 3, 5, 6, 8, 9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.08.02

国際調査報告の発送日

17.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 みどり



4N

9152

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID:11107114, OHIRA M. et al, Hunting the subset-specific genes of neuroblastoma, Abstract, Med. Pediatr. Oncol. 2000, Vol. 35, No. 6, p. 547-549	1, 3, 5, 6, 8, 9
A	Database Medline, National Library of Medicine, PMID:11166915, AOYAMA M. et al, Human neuroblastomas with unfavorable biologies express high levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and a variety of its variants, Cancer Lett. Mar. 2001, Vol. 164, No. 1, p. 51-60	1, 3, 5, 6, 8, 9
PX	WO 01/66719 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) 2001.09.13 & AU 200136059 A & JP 2001-245671 A	1, 3, 5, 6, 8, 9
PA	NAKAGAWARA A. et al, 神経芽腫の予後予測と遺伝子診断. 医学のあゆみ Jun. 2001, Vol. 197, No. 13, p. 1169-1174	1, 3, 5, 6, 8, 9

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求項の範囲10は、人の身体の診断方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-9に記載された発明は、配列番号1-69のいずれかに記載の核酸配列からなる核酸に係る発明であるが、配列番号1-69に記載の核酸配列からなる核酸は共通な構造を有するとはいえず、また、「ヒト神経芽細胞腫において発現する遺伝子に由来する」核酸は新規であるとは認められないので、請求の範囲1-9に記載された発明は、配列番号1-69のいずれかに記載の核酸配列からなる核酸の69の発明群に区分され、当該発明群が単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求項1、3、5、6、8、9のうち配列番号1に記載の核酸配列からなる核酸

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。